

**Wirkungen und Nebenwirkungen
der Ovulationshemmer
in der Dermatologie**

Sigrid Czermak

1973

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Otto Braun- Falco.

Wirkungen und Nebenwirkungen der Ovulationshemmer
in der Dermatologie.

Inaugural- Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians- Universität zu München

vorgelegt von
Sigrid Czermak

aus
Bremen

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Otto Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 4. April 1973



Wirkung und Nebenwirkung der Ovulationshemmer in der

Dermatologie

I. Teil

Vorbemerkung

1. Kapitel Historische Entwicklung der Ovulationshemmer
2. Kapitel Pharmakologie der Ovulationshemmer
3. Kapitel Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmer
4. Kapitel Dosierung der Ovulationshemmer
5. Kapitel Allgemeine Nebenwirkung der Ovulationshemmer

II. Teil

6. Kapitel Wirkung der Ovulationshemmer auf das Pigmentsystem
7. Kapitel Wirkung der Ovulationshemmer auf die Talgdrüsen
8. Kapitel Wirkung der Ovulationshemmer auf das Haarwachstum
9. Kapitel Ovulationshemmer und Hirsutismus
10. Kapitel Ovulationshemmer und thromboembolische Gefäß-
krankungen
11. Kapitel Ovulationshemmer und allergische Hauterkrankungen
12. Kapitel Ovulationshemmer und verschiedene Dermatosen

III. Teil

13. Kapitel Diskussion

- a) Hautveränderungen in der Gravidität
- b) Hautveränderungen durch Ovulationshemmer
- c) Differenzierter Einsatz der Ovulationshemmer
- d) Therapeutische Anwendung der Ovulationshemmer
in der Dermatologie

14. Kapitel Zusammenfassung

Literaturverzeichnis in alphabetischer Reihenfolge



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548326_0017

I. Teil

Vorbemerkung

- | | |
|------------|--|
| 1. Kapitel | Historische Entwicklung der Ovulationshemmer |
| 2. Kapitel | Pharmakologie der Ovulationshemmer |
| 3. Kapitel | Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmer |
| 4. Kapitel | Dosierung der Ovulationshemmer |
| 5. Kapitel | Allgemeine Nebenwirkungen der Ovulationshemmer |

Wirkung und Nebenwirkung der Ovulationshemmer in der
Dermatologie

Vorbemerkung:

Die auf Untersuchungen von Rock, Pincus und Garcia (245) aufbauenden hormonellen Verfahren zur Empfängnisverhütung haben schon im ersten Jahrzehnt nach ihrer Einführung eine Verbreitung gefunden wie sonst kaum ein therapeutisches Prinzip. Heute bedienen sich bereits zwischen 15 und 20 Millionen Frauen in aller Welt dieser kontrazeptiven Methode; in Deutschland waren es 1969 bereits 18 % (122).

Die Antikonzeptiva entfalten ihre gewünschte Wirkung, indem sie die Ovulation hemmen. Sie verursachen also hormonell gesehen den Zustand der Schwangerschaft. Es ist soweit naheliegend, daß als Nebenwirkungen besonders Zustände auftreten, wie man sie teilweise im Verlauf einer Schwangerschaft beobachten kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden die bisher beobachteten Nebenwirkungen der Ovulationshemmer aus dermatologischer Sicht zusammengestellt. Dabei wurden bisher erschienene Veröffentlichungen über Nebenwirkungen der Ovulationshemmer in der Dermatologie ebenso berücksichtigt wie die Erfahrungen, die auf diesem Gebiet aus dem Krankengut der Ambulanz der Dermatologischen Universitäts Klinik München von 1967 bis April 1970 gewonnen werden konnten.

Historische Entwicklung der Ovulationshemmer:

Die ersten Beobachtungen über die temporäre Ovulationshemmung durch Hormone stammen aus dem Jahr 1921, als Haberlandt (119) durch Transplantation von Ovarien schwangerer Versuchstiere auf geschlechtsreife Tiere gleicher Spezies bei letzteren eine zeitlich begrenzte Sterilität herbeiführen konnte. Diese Wirkung wurde dem hohen Gehalt der transplantierten Ovarien an Corpus luteum-Hormon zugeschrieben.

1934 gelang die Isolierung, Synthese und Konstitutionsaufklärung des im menschlichen Körper natürlich vorkommenden Lutealhormon, des Progesteron. 1938 wurde mit dem 17- α -Äthinyltestosteron das erste oral wirksame, wenn auch recht schwache Gestagen entdeckt.

Anfang der 40-iger Jahre stellten Massenbach (190) und Bickenbach (36) fest, daß eine anhaltende und früh im Zyklus einsetzende parenterale Progesteronbehandlung zu einer Hemmung der Ausschüttung von Gonadotropinen und auf diesem Weg zur Unterdrückung der Ovulation führt. 1954 entdeckte Junkmann (151) die starke und lang anhaltende Wirksamkeit der Ester des 17- α -Hydroxy-Progesteron, besonders des Kapronats. Damit war der Nachweis erbracht, daß die gestagene Wirksamkeit nicht ausgesprochen spezifisch strukturgebunden ist und der Weg geebnet für die Herstellung immer neuer Gestagene, die bei frühzeitig einsetzender Gabe im menstruellen Zyklus, z.B. vom 5. bis 24. Zyklustag, eine Hemmung der Ovulation hervorrufen können. Es handelt sich dabei um Derivate des Progesteron, des Norprogesteron, des Testosteron und des 19-nor-Testeron. Sie haben den Vorteil, bei der oralen Applikation in der Leber nicht abgebaut zu werden und bei zyklusgerechter Gabe schon in geringen Dosen die gestagene Wirkungen hervorzurufen.

Im weiteren Verlauf der Entwicklung synthetischer Gestagene wurden die zentral stark wirksamen Substanzen mit ihrer Eigenschaft, die Gonadotropinausschüttung zu hemmen, zur Ovulationshemmung im zunehmenden Maß auch klinisch angewandt.

1958/59 wurden in Puerto Rico und San Juan von Pincus (227), Rock, Garcia und Rice-Wray (238) die ersten klinischen Reihenuntersuchungen mit Ovulationshemmern durchgeführt. Sie verwendeten oral wirksame Gestagene mit starker zentraler Hemmwirkung vom Typ des Norethynodrel und Norethisteron. 10 bis 20 mg dieser beiden synthetischen Gestagene erwiesen sich bei täglicher oraler Einnahme im Intermenstruum als sichere und wirksame Maßnahme zur Ovulationshemmung (228). Schon zu Beginn der Erprobung erwies sich zur Vermeidung von Durchbruchblutungen ein Oestrogenzusatz als notwendig, jedoch wurde die ovulationshemmende Wirkung von Pincus und seiner Schule allein dem Gestagenanteil der neuen Kontrazeptiva zugesprochen.

Die 1962 veröffentlichten Beobachtungen von Goldzieher (110), daß Ovulationen auch durch Oestrogene unterdrückt werden können, nämlich durch das oral voll wirksame 17- β -Äthinylöstradiol und sein Derivat Mestranol, bildeten den Ausgangspunkt für die Entwicklung der Zwei-Phasen-Therapie. Hierbei wird die Ovulation durch Oestrogen gehemmt, ein Gestagenzusatz in der praemenstruellen Phase dient einer besseren Blutungskontrolle.

Zusammengefaßt beruhen die ovulationsunterdrückenden Eigenschaften der "klassischen" oder "Pincus-Pille" auf einer synergistischen Wirkung von Oestrogenen und Gestagenen,

In neuerster Zeit hat sich herausgestellt, daß eine kontinuierliche Verabfolgung kleinster Gestagenmengen empfängnisverhütend wirkt, ohne daß dabei die Ovulation unterdrückt zu werden braucht (249).

Inzwischen befinden sich weitere hormonale Verfahren zur Empfängnisverhütung in Erprobung, bei denen der Follikel-sprung ebenfalls unbeeinflusst bleibt.

Die Tabelle nach HÄNGERSTEIN (122) gibt einen guten Überblick über den heutigen Stand der Behandlungsprinzipien:

Kontrazeptionsverfahren	Kurzbezeichnung	Bereits eingeführt	Behandlungsschemata					
			Menses	5	10	15	20	25
Orale kombinierte Östrogen-Gestagen-Medikation [42]	„Pincus-Pille“, klassische oder Kombinationspille	Anovlar® u. a.	0,5 bis 5 mg Gestagene + 0,05 bis 0,15 mg Östrogene täglich					
Intramuskuläre Injektion von Östrogen-Gestagen-Depotpräparaten [52]	„Einmonatsspritze“	Deladroxate® (USA)	10 mg Östrogenester + 150 mg Gestagenester 1mal monatlich					
Orale Depot-Östrogen-Gestagen-Medikation [16]	„Einmonatsspitze“	Im Versuchs-stadium	langwirkender Östrogenester und kurzwirkendes Gestagenderivat					
Orale Zweiphasenmethode: 1. Östrogene allein, 2. Östrogene + Gestagene [13]	Sequentialtherapie	Estirona®	0,05 bis 0,15 mg Östrogene täglich					
Intramuskuläre Gestagen-depotinjektion [57]	„Dreimonatsspritze“	Depo-Clinovir®	150 mg Gestagene i.m., 1 Injektion alle 3 Monate					
Niedrig dosierte orale Gestagendauermedikation [43]	„Minipille“, Kontrazeption mit kleinsten Gestagendosen	Contracon® (Frankreich)	0,5 mg Gestagene täglich = 1/5 der in der „Pincus-Pille“ enthaltenen Gestagene					
Subkutane Implantation von Gestagenen in Kunststoffkapseln [44]		Im Versuchs-stadium	○ 1 Kapsel für Monate bis Jahre					
Postovulatorische hochdosierte Östrogenapplikation [30]	„Pille danach“	Im Versuchs-stadium	0,5 mg Äthinyl-östradiol tgl.					
Prämenstruelle Applikation von Progesteronsyntheseblockern	„Pille danach“, „Schwedenpille“	Im Versuchs-stadium	Proge-steron-synthese-blocker					
			Menses	5	10	15	20	25
			Zyklostage					

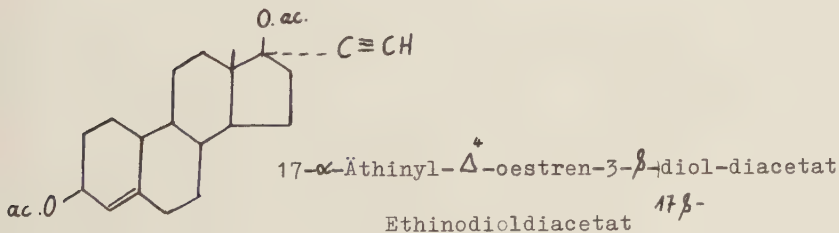
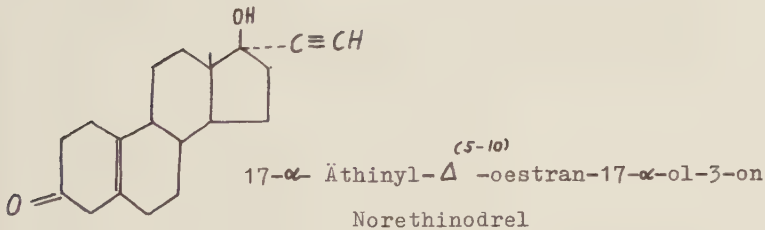
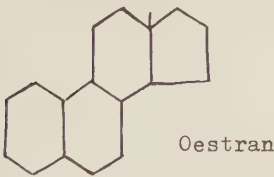
2. Kapitel

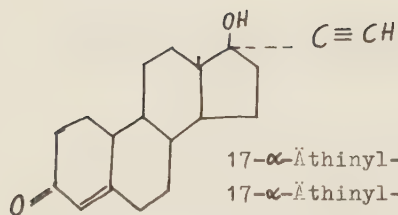
Pharmakologie der Ovulationshemmer:

Zur Ovulationshemmung werden, wie bereits im vorangegangenen Kapitel erwähnt, Gestagene und Oestrogene kombiniert verwandt.

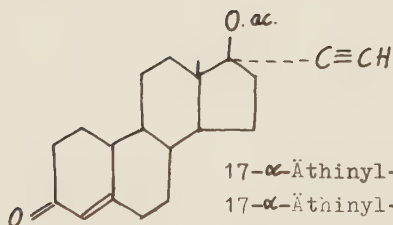
Die zur Zeit gebräuchlichen Gestagene entstammen zwei Körperklassen: den Östran- bzw. 19-nor-Testosteronderivaten und den Abkömmlingen des 17- α -Hydroxyprogesteronacetat. Zur besseren Übersicht sei kurz die chemische Struktur wiedergegeben (12):

A. Östran- bzw. 19-nor-Testosteronderivate:

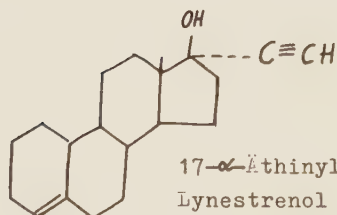




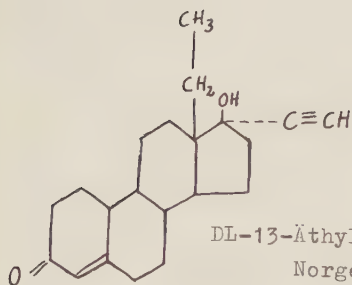
17- α -Äthinyl- Δ^4 -oestren-17- β -ol-3-on
 17- α -Äthinyl-nor-testosteron
 Norethisteron, Norethindron



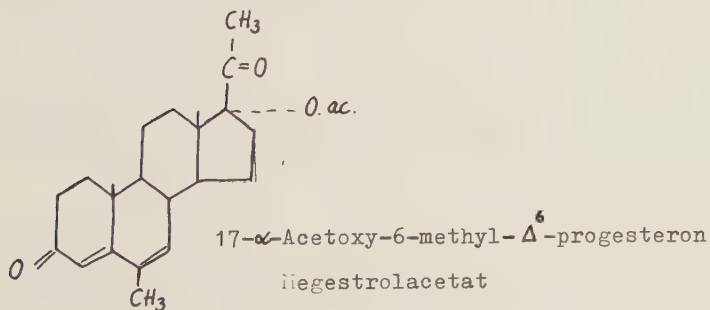
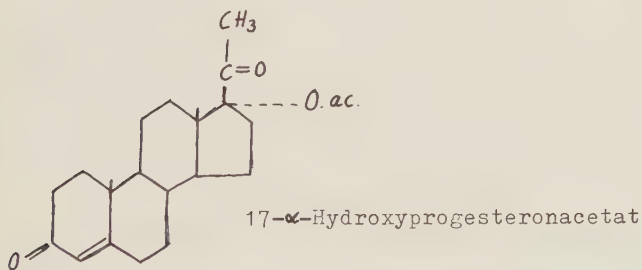
17- α -Äthinyl- Δ^4 -oestren-17- β -ol-3-on-17- β -acetat
 17- α -Äthinyl-19-nor-testosteronacetat
 Norethisteronacetat

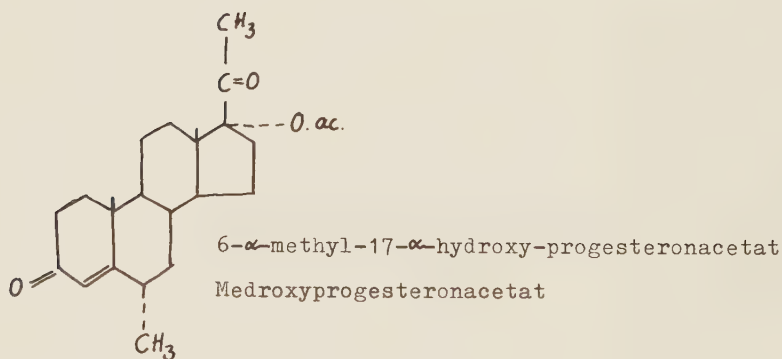
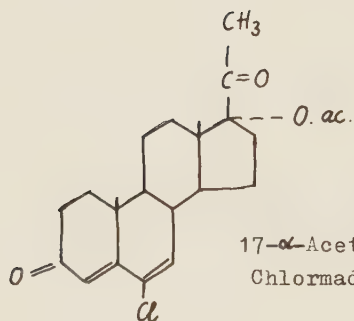


17- α -Äthinyl- Δ^4 -oestren-17- β -ol
 Lynestrenol

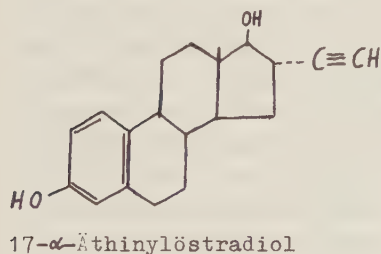
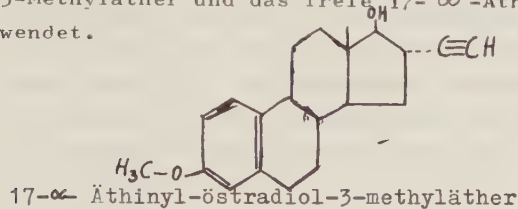


B. 17- -Hydroxyprogesteronacetatderivate :





Als Östrogene wurden bisher 17- α -Äthinyl-Oestradiol-3-Methyläther und das freie 17- α -Äthinyl-Oestradiol verwendet.



Das ursprünglich von Pincus, Rock und Mitarbeitern geprüfte Enovid ist eine Kombination des Norethinodrel mit dem 17- α -Äthinyl-Oestradiol-3-Methyläther (229). Im Einzelnen ergeben sich die verschiedenen Derivate der Ausgangssubstanz bei den Gestagenen durch folgende chemische Prozesse:

Durch Verlagerung der Doppelbindung zwischen den C-Atomen 5 und 10 nach den C-Atomen 4 und 5 erhält man das 17- α -Äthinyl-19-nor-Testeron, auch Norethindron oder Norethis-teron oder Anhydro-hydroxy-nor-Progesteron genannt. Es unterscheidet sich vom Testosteron durch das Fehlen der Methylgruppe mit dem C-Atom 19.

Dieser Wirkstoff ist in Kombination mit 17- α -Äthinyl-Östra-di-ol-3-methyläther im Ortho Novum und im Norinyl enthalten.

Durch Veresterung des Norethisteron an der Hydroxylgruppe mit der Essigsäure erhält man das 3 - 5 mal stärker wirksame 17- α -Äthinyl-19-nor-Testosteronacetat, das in Kombination mit 17- α -Äthinyl-Oestradiol im Anovlar, Norlestrin, Gynovlar und Elontin zur Ovulationshemmung angewandt wird. Die Acetylierung des Norethisteron führt zu einer Erhöhung der gestagenen Wirksamkeit am Endometrium; die antiovulatorische Wirksamkeit bleibt dabei unverändert.

Entfernt man die Ketogruppe am C-Atom 3 des Norethindron, so erhält man das 3-desoxo-17- α -Äthinyl-19-nor-Testosteron (Lynestrenol). Dieses ist zusammen mit 17- α -Äthinyl-Oestradiol 3-methyläther im Lyndiol, Sistometril und Noracylin enthalten. Äthinodiöldiacetat wird in Verbindung mit Äthinyl-Oestradiol-3-methyläther als Ovulen angewandt. Norgestrel ist schon in sehr niedriger Dosierung wirksam und wurde in Kombination mit Äthinyl-Oestradiol als Eugynon zur oralen Kontrazeption eingeführt. Bei den Hydroxyprogesteronacetatderivaten liegt das Megestrol-acetat in Verbindung mit Äthinyl-Oestradiol bzw. seinem Methyläther als Volidan, Planovin, Delpergnin vor.

Medroxy-Progesteronacetat wird mit 17- α -Äthinyl-Oestradiol als Zyklofarlital, Provest, Protex bzw. Intex hergestellt.

Chlormadinon, ein Derivat des Acetoxyprogesteron, bei dem in Stellung 6 Chlor eingeführt wurde, ist zusammen mit 17- α -Äthinyl-Oestradiol-3-Methyläther als Aconcen, Estirona, Lutral verfügbar (129). Neuerdings gewann der 3-cyclopenthylläther des Äthinyl-Oestradiol an Interesse. Eine einmalige orale Dosis von 2 bis 5 mg scheint eine etwa 4 Wochen anhaltende prota-kierte Wirkung zu besitzen (117).

Über den Stoffwechsel der neuen synthetischen Progestagene ist noch wenig bekannt. Nach WALLER (120) kommt die eigentliche

ovulationshemmende Wirkung evtl. Metaboliten der zugeführten Steroide zu. Vom $17-\alpha$ -Äthinyl-19-nor-Testosteron weiß man, daß der Ring A ebenso wie beim Testosteron reduziert wird. BREUER gab Untersuchungsergebnisse bekannt, nach denen vom zugeführten Äthinyl-nor-Testosteron 0,15 bis 0,6 % als $17-\alpha$ -Äthinyl-Oestradiol im Urin ausgeschieden werden (55). Zu ähnlichen Resultaten war auch BROWN gekommen (57).

In Versuchen mit radioaktiv markiertem Norethinodrel und Norethindron waren nach oraler Zufuhr etwa 38 % der zugeführten Dosis an Radioaktivität bei Norethinodrel und 50 bis 70 % bei Norethindron im Urin nachweisbar; ein Teil davon wurde als Glukosiduronat konjugiert, ein Teil als Sulfat vorgefunden. Die Galle enthielt ca. 30 % des zugeführten ^3H -Norethinodrel (169). ^3H -Norethinodrel geht bei laktierenden Frauen auch in die Milch über (167).

Äthinodioldiacetat wird in geringem Maß in $17-\alpha$ -Äthinyl-oestradiol umgewandelt (35).

Untersuchungen über den Stoffwechsel von Medroxyprogesteron zeigten eine Vermehrung der Exkretion von Steroiden (199).

3. Kapitel

Wirkungsmechanismus der Ovulationshemmer

1. Regulation der Ovulation:

Im Gegensatz zu den morphologischen Vorgängen sind die hormonalen Regulationsabläufe bei der Ovulation noch nicht bis in alle Einzelheiten geklärt (39).

Als markantestes Ereignis nimmt der Gehalt an Oestrogenen und hypophysären Luteinisierungshormone (LH) im Plasma und Harn direkt vor dem Basaltemperaturanstieg steil zu, wobei das Luteinisierungshormon entweder gleichzeitig oder später, nicht aber vor den Oestrogenen sein charakteristisches Maximum erreicht (61). Man hat daraus gefolgert, daß der auf die Thekazelltätigkeit des heranreifenden Follikels zu beziehende präovulatorische Oestrogenanstieg nicht Folge, sondern Ursache der intermenstruellen Luteinisierungshormonzunahme sei. In ähnlicher Weise ist aber auch der umstrittene präovulatorische Progesteronanstieg für diesen Effekt verantwortlich gemacht worden. In beiden Fällen wäre die Ovulation nicht Folge streng zentrifugal ausgerichteter Regulationsimpulse, sondern das Ergebnis eines genau abgestimmten Zusammenspiels zwischen ovariellen und hypophysären Hormonen (122). Von derartigen Überlegungen bleibt der Umstand unberührt, daß die Ovulation selbst allein vom Luteinisierungshormon ausgelöst wird, und zwar wahrscheinlich durch Vermittlung von im Ovar unter Luteinisierungshormon-Einfluß gebildeten Substanzen bzw. Steroidhormonen.

Die Kenntnisse über Verhalten und Bedeutung des zweiten für den Zyklus wichtigen Gonadotropins, des follikelstimulierenden Hormons (FSH) sind noch nicht restlos gesichert.

Fraglich erscheint, ob das follikelstimulierende Hormon direkt in den Ovulationsvorgang eingreift oder ob es nur indirekt als morphogenetisches Hormon die geweblichen Voraussetzungen für den Follikelsprung schafft.

2. Unterdrückung der Ovulation durch Gestagene und Oestrogene:

Was den Mechanismus der Ovulationsunterdrückung durch hormonelle Kontrazeptiva betrifft, so gilt ein zentraler Brems-effekt auf die hypophysäre Gonadotropinausschüttung als sicher. Daneben werden eine direkte Wirkung auf das Ovar, ein Endometriumfaktor und ein Zervixfaktor diskutiert.

a) Hemmung der Gonadotropinausscheidung:

Aus zahlreichen Versuchen hat sich übereinstimmend ergeben, daß die Gesamtgonadotropinausschüttung sowohl durch Verabfolgung von Oestrogenen als auch von Gestagenen entscheidend herabgesetzt werden kann (60). Zum vollständigen Versiegen der Exkretion gonadotroper Aktivitäten kommt es jedoch selten. Selbst nach vielen Behandlungsmonaten mit Kontrazeptiven Oestrogen-Gestagen-Gemisch^{en} können noch nennenswerte Gonadotropinmengen im Harn angetroffen werden (279).

Der Gestagenkomponente in den hormonalen Kombinationspräparaten werden vorwiegend die folgenden Wirkungen zugeschrieben: Entscheidende Bedeutung für das Zustandekommen der Ovulationsunterdrückung besitzt das sowohl radioimmunologisch als auch biologisch nachweisbare Fehlen des Plasmaanstiegs des Luteinisierungshormones im Zyklumitte während der konventionellen hormonellen Kontrazeption (217). Die Basalabsonderung des Luteinisierungshormons bleibt aber mehr oder weniger unbeeinträchtigt erhalten.

Oestrogene in therapeutischen Dosen hemmen die hypophysäre Abgabe follikelstimulierenden Hormons. STRAUP und OSTERGAARD (279) sind der Ansicht, daß zunächst die hypophysäre Ausschüttung des Luteinisierungshormons und erst später auch diejenige des follikelstimulierenden Hormons (FSH) betroffen wird. Sie schlossen dieses aus klinischen Experimenten mit Megestrolacetat und Mestranol, bei denen sich Folgendes zeigte: Während der ersten drei Monate können Ovulationen noch durch zusätzliche Verabfolgung von menschlichen Choriongonadotropinen ausgelöst werden, es müssen zu diesem Zeitpunkt also noch sprungreife Follikel im Ovar vorhanden sein. Nach längerer währrender kontrazeptiver Therapie ließ sich dieser Effekt nicht mehr hervorrufen.

d) Direkte Wirkung auf das Ovar.

Eine Blockierung der Gonadotropinwirkung am Ovar ist umstritten (122), eine zumindest partielle Hemmung jedoch nicht auszuschließen. Es ist verschiedentlich behauptet worden, daß bei amenorrhöischen Frauen die zur Ovulationsauslösung erforderliche Gonadotropindosis unter Oestrogen-Gestagen-Therapie deutlich höher liegt als in unbehandeltem Zustand (275). Nachuntersuchungen haben jedoch in dieser Hinsicht keine einheitlichen Resultate erbracht (149). Wahrscheinlich handelt es sich um eine Beeinflussung der Steroidgenese im Ovar über ein Eingreifen in den Fermenthaushalt des Eierstocks. Dadurch wird die Reaktionsbereitschaft des Ovars gegenüber Gonadotropinen herabgesetzt, so daß auch ohne eine Hemmung der körpereigenen hypophysären Gonadotropinproduktion eine Ovulation verhindert werden kann, dafür spricht:

1. Frauen mit langdauernder Amenorrhoe ~~der~~ der hypogonadotropen Form wurden mit Gonadotropinen aus Stutenharn, Menopausenharn oder aus menschlichen Hypophysen kombiniert mit Schwangersenharn-Gonadotropinen behandelt, wodurch ein biphasischer

Zyklus induziert werden konnte. In Einzelfällen ließ sich durch gleichzeitige Anwendung von Gestagenen oder Androgenen ein hemmender Einfluß erzielen. In diesen Fällen antwortete das Ovar nicht mehr auf die Zufuhr exogener Gonadotropine, und die Hormonausscheidungen von Oestrogenen und Pregnandiol blieben erniedrigt (81,127,183,276)

Durch gleichzeitige Gaben von Medroxyprogesteronacetat und Äthinylöstradiol läßt sich die Ovarreaktion auf exogene Gonadotropine verhindern. Beide scheinen sowohl über die Hypophyse als auch über das Ovar die Ovulation zu blockieren: Auf einen zentralen Angriffspunkt weist die Tatsache hin, daß der intermenstruelle Gonadotropingipfel mit 60 γ /die Äthinylöstradiol im vorher ovulatorischen Zyklus unterdrückt werden konnte. Für eine periphere Wirkung auf das Ovar spricht, daß mit Medroxyprogesteronacetat und Äthinylöstradiol bei vorangegangener Amenorrhoe die Reaktionsfähigkeit des Ovars auf exogene Gonadotropingaben inhibiert werden konnte (290). Dieser kombinierte zentrale und periphere ovulationshemmende Effekt ist voll reversibel (183)

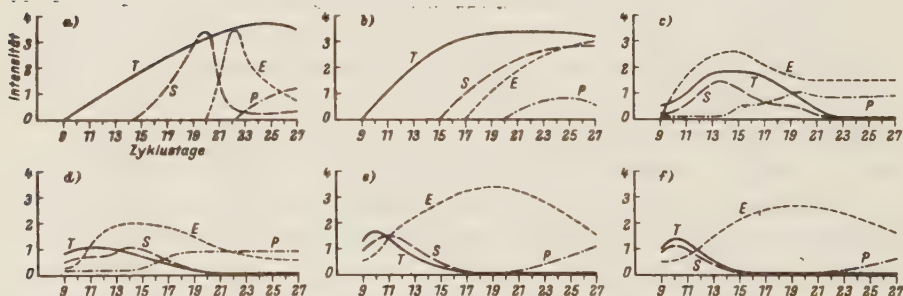
2. Zwischen den beiden Östrenolen Lynestrenol und 6- α -Methyl-Lynestrenol besteht ein Unterschied hinsichtlich der Wirkungsweise: mit 6- α -Methyl-Lynestrenol wird die Ovulation durch Hemmung der LH-Sekretion verhindert, für Lynestrenol wird entweder eine direkte Einwirkung auf das Ovar oder auf die Ausschüttung von LH und FSH angenommen (219).
3. Trotz nachgewiesener Ovulationshemmung durch eine Gestagenbehandlung konnte nicht immer eine Abnahme der Gonadotropinausschüttung im Urin festgestellt werden (175,59,192). Diese Tatsache wird durch zwei verschiedene Theorien zu erklären versucht:

- a) In solchen Fällen wird nicht die Gonadotropinbasisekretion unterdrückt, sondern nur der ovulationsauslösende Blutspiegelanstieg der ersten Zyklusphase.
- b) Es erfolgt lediglich eine Hemmung der LH-Ausschüttung; dadurch entsteht eine Störung des FSH/LH - Gleichgewichtes und dadurch wiederum eine Hemmung der Ovulation (299).

c) Endometriumfaktor

Die ältesten Untersuchungen über Veränderungen am Endometrium unter der Behandlung mit Norethindrel stammen von Pincus, Rock und Mitarbeitern (238). Auch GOLDZIEHER veröffentlichte Hinweise auf das Vorliegen eines Endometriumfaktors (und auch Zervikalfaktors), als er bei 6,8 % der von ihm untersuchten Patientinnen trotz antikonzeptioneller Behandlung mit Oestrogen-Gestagenkombinationen keine Unterdrückung der Ovulation fand (110). Im wesentlichen bestehen die Veränderungen des Endometriums bei Behandlung mit Steroiden in ovulationsunterdrückender Dosierung im Schaffen für die nidation ungünstiger Verhältnisse, die hier schematisch dargestellt sind (122):

Nach HAMMERSTEIN



Abbildungen 2a bis 2f. Schematische Darstellung der Endometriumhistologie [26, 40]. Abbildung 2a im normalen Zyklus; Abbildung 2b beim Kaufmannschen Schema (Zweiphasenmethode); Abbildungen 2c und 2d bei konventioneller hormonaler Kontrazeption mit Mestranol (60 µg) und einem 19nor-Steroid (10 mg Norethindron) nach drei- bzw. sechsmonatiger Behandlung; Abbildungen 2e und 2f bei konventioneller hormonaler Kontrazeption mit Mestranol (80 µg) und einem Progesteron-derivat (Chlormadinon 2 mg) nach drei- bzw. sechsmonatiger Behandlung. T = Drüsenfaltung, S = Sekretion, E = Stromaödem, P = Pseudodeziduale Umwandlung.

Obige Abbildungen haben Forschungen von MAQUEO (187) und RICE-WRAY zur Grundlage (239). Im Vordergrund steht die vorfristige, inkomplette sekretorische Umwandlung der Schleimhaut mit nachfolgender sekretorischer Erschöpfung nebst anderen regressiven Veränderungen. Die für eine normal transformiertes Endometrium typischen Spiralarterien gelangen nicht zur Ausbildung (214). Infolgedessen erfolgt die Blutung aus einer nicht mehr sezernierenden, fast atrophischen Schleimhaut. Die genannten Veränderungen sind um so ausgeprägter, je länger die kontrazeptive Behandlung bereits durchgeführt wird. (Abbildung d und f). Außerdem bestehen vor allem zu Beginn der Therapie noch Unterschiede in Abhängigkeit davon, ob Gestagene der 19 nor-Reihe oder Derivate des Progesterons angewandt werden. So treten die transitorischen Sekretionsmerkmale bei letzteren noch eher auf als bei ersteren; die prädezyduale Reaktion ist bei den 19 nor-Steroiden, das Stromaödem bei Verabfolgung von Progesteronderivaten ausgeprägter (Abbildung c und e). Veränderungen finden sich auch bei der elektronenmikroskopischen Betrachtung des Endometriums (105). Selbst wenn es einmal unter der konventionellen Kontrazeption mit Kombinationspräparaten zu Ovulation, Befruchtung und normaler Tubenwanderung kommen sollte, dürfte die Blastozyste also kaum auf ein nidationsfreundliches Endometrium treffen.

d) Zervixfaktor

Im Verlauf des biphasischen Zyklus ist der Zervikalschleim charakteristischen physikalisch-chemischen Veränderungen unterworfen, die erhebliche Bedeutung für die Befruchtungsvorgänge besitzen. HALLER glaubt an einen Zusammenhang mit Verschiebungen der Wasser/NaCl-Relation wie auch mit einer Zunahme zellulärer Elemente im Zervikalschleim (120),

ODEBLAD an eine hormonale Beeinflussung (215). Er fand die Makromoleküle des Zervixschleims nur am Ovulationstermin in parallelen Strängen angeordnet, zwischen denen breite Flüssigkeitsspalten liegen, die den Spermien eine unbehinderte Fortbewegung gestatten. Zu allen anderen Zyklustermen verhindert eine netzartige Verbindung der großmolekularen Schleimhautbestandteile das Eindringen von Spermatozoen. Eine Penetrierbarkeit des Zervixschleims für Spermien liegt danach nur bei hoher Oestrogeneinwirkung vor; bei zusätzlichem Gestageneinfluß wird dieser Oestrogeneffekt ~~propt~~ aufgehoben. Unter dem Einfluß der meisten hormonalen Kontrazeptiva produzieren die Zervixdrüsen nur geringe Mengen eines zähviskösen Schleims, der postkoital keine beweglichen Spermien enthält. Als Ursache des verminderten Penetrationsvermögens der Spermien wird der Verlust der Kapazitation diskutiert, worunter man die durch mehrstündiges Verweilen im Uterus bzw. Eileiter erlangte Fähigkeit des Spermiums zum spontanen Eindringen in die Eizelle unter Auflösung seiner Spitze unter gleichzeitiger Freisetzung von Hyaluronidase und anderer Enzyme versteht. Im Tierversuch läßt sich die Kapazitation durch Verabfolgung von Gestagenen verhindern bzw. eine bereits erfolgte Kapazitation wieder rückgängig machen (71). Ähnliche Verhältnisse sind beim Menschen denkbar, ohne daß hier die Kapazitation als solche bewiesen wäre (89). Abschließend seien die augenscheinlichsten Veränderungen des Zervikalschleims noch einmal zusammengefaßt: Erhöhung der Viscosität, Verminderung der Spinnbarkeit und ausbleibende oder atypische "Farukrautbildung". (74,188) und (202). Ebenfalls bisher nur im Tierversuch gewonnen sind die Erkenntnisse über die hormonale Beeinflussung des Eitransports:

Die Zygote benötigt für ihre Tubendurchwanderung etwa 3 bis 4 Tage, wobei den Tuben nicht nur Transportaufgaben zufallen, sondern sie besitzen auch für die Ernährung des Eies vitale Be-

deutung. Für eine optimale Keimentwicklung müssen offenbar tubares Stoffangebot und Substratforderung der Zygote in zeitlicher und örtlicher Hinsicht detailliert aufeinander abgestimmt sein; andernfalls ist mit Fehlentwicklung oder vorzeitigem Untergang der Keimanlage wie auch mit Nidationsstörungen zu rechnen (280). Die genannten Tubenfunktionen stehen unter dem regelnden Einfluß der Ovarialhormone. Nach Chang (72.) wird der Eitransport durch Oestrogene beschleunigt, durch Gestagene aber vorübergehend verzögert. Werden Gestagene vor dem Follikelsprung verabfolgt, so ist deren zeitlich befristete Hemmwirkung auf den Eitransportmechanismus beim Eintritt des Eies in die Tube bereits erschöpft. Das Ovum wird infolgedessen beschleunigt in den Uterus befördert und hat dort kaum Überlebenschancen. Ob diese vorwiegend an Kaninchen gewonnenen Erkenntnisse auch für den Menschen zutreffen, ist im Augenblick noch nicht abzusehen.

Auch der postkonzeptionelle Oestrogenstoß kann, anscheinend auch beim Menschen, einen überstürzten Eitransport bedingen. Die bei der 2-Phasentherapie zur Anwendung gelangenden Oestrogenmengen dürfen aber zur Auslösung ähnlicher Effekte wohl kaum ausreichen (204).

4. Kapitel

Dosierung der Ovulationshemmer

Die einfachste Orientierung ist hier an Hand der von DÖRING veröffentlichten Tabelle möglich (83):

Hier sind die im Handel verfügbaren Ovulationshemmer nach ihrem Oestrogen- und Gestagenanteil in 8 Gruppen unterteilt: Gruppe 1 bis 7 umfassen die Kombinationspräparate, Gruppe 8 die 2-Phasen-Präparate.

Gruppe	Oestrogen- u. Gestagenanteil	Präparatenamen	Oestrogenanteil	Gestagenanteil
1	wenig Oe wenig Ge	Eugynon Stediril Orlest	50	Äthinylöstradiol 0,5 mg Norgestrel
2	wenig Oe mittel Ge	Etalontin Lyndiol Noracyclin	50 75 22	Äthinylöstradiol 2,5 mg Norethisteron-Azetat Mestranol 2,5 mg Äthinylöstrenol Mestranol 2,5 mg Äthinylöstrenol
3	wenig Oe viel Ge	Anovlar Planovin	50 50	Äthinylöstradiol 4 mg Norethisteron-Azetat Äthinylöstradiol 4 mg Megestrol-Azetat
4	mittel Oe viel Ge	Zyklo-Farlutal	75	Äthinylöstradiol 5 mg Medroxy-Progesteron-Azetat
5	viel Oe wenig Ge	Ovulen	100	Mestranol 1 mg Ethinodiol-diazetat
6	viel Oe mittel Ge	Ortho-Novum Co-Ervonum	100 100	Mestranol 2 mg Norethisteron Mestranol 2 mg Megestrol-azetat
7	viel Oe viel Ge	Noracyclin Delpregnin Delpregnin Aconcen	150 150 100	Mestranol 5mg Äthinylöstrenol Mestranol 5 mg Megestrolazetat Mestranol 3 mg Chlormadinon-azetat
8	überwiegende Oestrogenwirkung bei allen 2-Phasen-Präparaten, weil in der 1. Phase reine Oestrogen-Anwendung	Estirona Kombiquens Tri-Ervonum Ovanon Eunomin	100 100 100 80 100	Oestrogenanteil in der 1. Phase und deren Dauer Mestranol 14 Tage Äthinylöstradiol 16 Tage Äthinylöstradiol 16 Tage Mestranol 7 Tage Mestranol 11 Tage

Bezüglich der Oestrogenanteile ist eine korrekte Abstufung möglich, weil in allen Präparaten nur 2 verschiedene Oestrogene enthalten sind, deren Wirkungsverhältnis bekannt ist: 50 γ Äthinyl-Oestradiol entsprechend rund 75 γ Mestranol. Bei den Gestagenanteilen ist die Abstufung wegen der Vielzahl der verwendeten Steroide und ihrer unterschiedlichen Wirksamkeit pro Gewichtseinheit nicht mit der gleichen Korrektheit möglich. So erscheint es z.B. fraglich, ob man das Eugynon mit seinem ~~extrem~~ niedrigen Gestagenanteil von 0,5 mg pro Pille in die Gruppe der Präparate mit schwacher Gestagenwirkung einordnen darf, weil ~~es~~ sich bei dem Norgestrel um ein sehr wirksames Gestagen handelt.

Diese Ungenauigkeit betrifft natürlich nicht die Abstufung jener Präparate, die eine unterschiedliche Menge ~~des~~ gleichen Gestagens enthalten: So enthalten z.B. vom Norethisteronacetat das Orlest 1 mg, das Etalontin 2,5 mg und das ~~Anovolar~~ 4 mg pro Pille.

5. Kapitel

Allgemeine Nebenwirkungen der Ovulationshemmer

Es steht außer Frage, daß die Ovulationshemmer genau so wie alle anderen wirksamen Medikamente, Nebenwirkungen haben und daß ihre Anwendung mit gewissen Gefahren verbunden ist. Diese Nebenwirkungen spielen wegen der weiten Verbreitung der Ovulationshemmer eine große Rolle; gleichzeitig ist aber auch zu betonen, daß im Laufe der Behandlung die Beschwerden im allgemeinen an Stärke und Häufigkeit abnehmen. An unerwünschten Begleiterscheinungen werden vorwiegend gastrointestinale Symptome, Gewichtsveränderungen und Spannen der Brüste beschrieben, wenn man die Zwischenblutungen einmal ganz außer acht läßt. Die Ursache der Nebenwirkungen der Ovulationshemmer liegt in übermäßiger Östrogenwirkung oder in Östrogenmangel oder in übermäßiger Gestagenwirkung.

Genauere Angaben über die prozentuale Verteilung der Häufigkeit der einzelnen Nebenerscheinungen lassen sich verständlicherweise nicht machen, da die Beobachtungen der einzelnen Autoren voneinander abweichen, wobei neben der Unterschiedlichkeit des Patientengutes vor allem wohl die unterschiedliche Zusammensetzung an Östrogenen und Gestagenen der jeweils geprüften Präparate von Bedeutung ist. Um einen ungefähren Überblick zu geben, seien hier einige Resultate von HALLER (120) angeführt, der die Präparate Anovlar (4 mg Norethisteronacetat und 0,05 mg Äthynylöstradiol pro Tablette), Lyndiol (2,5 mg Lynestrenol und 0,075 mg Mestranol pro Tablette) und Ovulen (0,1 mg Mestranol und 1 mg Ethynodioldiacetat pro Tablette) miteinander verglich:

Nebenwirkung	Anovlar	Lyndiol	Ovulen
Übelkeit u. Erbrechen	20%	24%	21%
Kopfschmerzen	4%	4%	15%
Gewichtszunahme	15%	8%	-
Brustspannen	2%	8%	-

Über seltenere Nebenwirkungen gibt die Anovlar-Sammelstatistik Auskunft, wobei allerdings die prozentuale Verteilung wiederum nicht allgemeingültig ist. Erfaßt wurden insgesamt 2 433 Patientinnen, dabei wurden geklagt:

Schweißausbrüche, Hitzewallungen	1,36%
Libidoabnahme	1,4%
Libidosteigerung	0,16%
Reizbarkeit	0,53%
Depressive Stimmung	0,45%
Schlafstörungen	0,37%
Obstipation	0,29%
Herzsensationen	0,21%
Migräne	0,08%

(nach HALLER (120))

Es kann also kein Zweifel bestehen, daß die jetzigen oralen Ovulationshemmer in Bezug auf Nebenerscheinungen noch mit vielen Nachteilen behaftet sind, eine Tatsache, die auch alle Industriefirmen zur Weiterentwicklung ihrer Präparate bzw. zur Suche nach neuen Prinzipien der hormonalen Kontrazeption veranlaßt hat.

Grundsätzlich kommen drei Wege zur Verringerung der Nebenwirkungen in Betracht:

1. Verringerung der Dosis der Hormone
2. Neue Hormonabkömmlinge
3. Umgehung des oralen Weges durch Depot-Ovulationshemmer in Injektionsform.

Der erste dieser prinzipiellen Wege ist jedoch praktisch nicht anwendbar, weil bei den Gestagenen mit der heute üblichen Dosis 0,5-1 mg bereits die untere Grenze der antikonzeptionellen Wirksamkeit erreicht ist. Zudem verringern sich die Nebenerscheinungen nicht proportional zur Herabsetzung der Dosis; die verschiedenen Faktoren, die die Nebenwirkungen auslösen, sind nämlich eng mit der Hauptwirkung, also der Hemmung der Ovulation verbunden.

Der zweite dieser prinzipiell möglichen Wege wird weiter verfolgt und erforscht, die Weiterentwicklung der oralen Ovula-

tionshemmer hält an.

Im Forschungsmittelpunkt steht aber nun besonders das dritte mögliche Prinzip, nämlich die Injektion in Form der "Einmonats- und Dreimonatsspritze". Bei der "Einmonatsspritze" handelt es sich um das Präparat Deladroxate, ein Östrogen-Gestagen-Depot. Hier besteht nach Untersuchungen von GIROTTI und HAUSER (108) im Vergleich zu den oralen Ovulationshemmern eine viel niedrigere Frequenz der gastrointestinalen Symptome, jedoch verzeichnen diese Untersucher mehr Kopfschmerzen, Brustsymptome, Gewichtszunahmen und Nervosität. Weitere ähnliche Beobachtungen sind in der Literatur veröffentlicht worden (125, 295).

Als "Dreimonatsspritze" ist das Depo-Provera 150 = Depo-Clinovir 150 mg bekannt, welches kein Östrogen, sondern nur das Gestagen Medroxyprogesteronacetat enthält. Nach den Ergebnissen der meisten Autoren sind die Nebenwirkungen dieses Präparats mit Ausnahme der ihm eigenen Menstruationsstörungen den Nebenwirkungen der oralen Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten vergleichbar. Während der klinischen Prüfung an 2 926 Frauen wurden verschiedene Symptome, z.B. Kopfschmerzen, abdominelle Beschwerden, Nervosität, reduzierte Libido, Übelkeit, Schwindelgefühle, unspezifische Gliederschmerzen, variköse Schmerzen, Fußödeme, Depressionen, Akne, Alopezie und allergische Reaktionen in absteigender Reihenfolge bei 11,2% bis 0,5% der Patientinnen beobachtet. (296)

II. Teil

- | | |
|-------------|---|
| 6. Kapitel | Wirkung der Ovulationshemmer auf das Pigmentsystem |
| 7. Kapitel | Wirkung der Ovulationshemmer auf die Talgdrüsen |
| 8. Kapitel, | Wirkung der Ovulationshemmer auf das Haarwachstum |
| 9. Kapitel | Ovulationshemmer und Hirsutismus |
| 10. Kapitel | Ovulationshemmer und thromboembolische Gefäß-
krankungen |
| 11. Kapitel | Ovulationshemmer und allergische Hauterkrankungen |
| 12. Kapitel | Ovulationshemmer und verschiedene Dermatosen |

6. Kapitel

Wirkung der Ovulationshemmer auf das Pigmentsystem

1. Unter Chloasma versteht man fleckförmige, scharf begrenzte Hyperpigmentierungen von unregelmäßiger Gestalt und gelblich-brauner Farbe an Schläfen, Stirn und Wangen, selten am Kinn, von Frauen und jungen Mädchen. Die bekannteste und häufigste Form ist das Chloasma uterinum, das sich bei etwa $\frac{2}{3}$ der Frauen mehr oder weniger ausgeprägt meist während des 2. Schwangerschaftsmonats einstellt und mit der Zeit spontan abzuklingen pflegt, sich aber bei einer weiteren Gravidität wiederum manifestiert. Bei der Beschreibung dieses Krankheitsbildes werden nebeneinander die Bezeichnungen Chloasma, Melasma und Melanodermie gebraucht. Das Wort Chloasma kommt vom griechischen "chloazein" und bedeutet "grün sein", Melasma leitet sich ebenfalls aus dem Griechischen von "melas = schwarz" ab. Demnach würde Melasma das Erscheinungsbild eher charakterisieren, denn grünes Pigment wird dabei nie beobachtet; aber der Name Chloasma hat sich allgemein eingebürgert (237, 64, 274). Zugrunde liegt eine vermehrte Pigmentbildung durch Melanozyten, die das Melanin enzymatisch aus Tyrosin aufbauen, wahrscheinlich durch im Einzelnen bisher noch ungeklärte hormonale Stimulierung.

Die ungleichmäßige Verteilung der Melanozyten über den menschlichen Körper mit Häufung im Gesicht und an der Stirn erklärt die Lokalisation der Chloasma-Flecke (291). Gleichzeitig wird bei dieser Exposition die Mitwirkung des Lichtes erkennbar. Untersuchungen von PATHAK, RILEY und FITZPATRICK haben bewiesen, daß die Melaninbildung in der Haut sowohl durch ultraviolette Licht von 3 200 - 4 000⁰ wie auch durch das Spektrum des sichtbaren Bereichs von 2 900 bis 3 200⁰ (223) angeregt wird.

Die ursächliche Balancestörung zwischen NNR und melanozytenstimulierendem HVL kann durch Keimdrüsenhormone hervorgerufen werden. Östrogene wirken möglicherweise lokal und direkt auf die Melanozyten ein, ebenso fördern sie wahrscheinlich die Pigmentierung durch zentrale Stimulierung der MSH-Bildung (64, 147). Sie können auch beim Mann chloasmaartige Hyper-

pigmentierungen hervorrufen, wie JADASSOHN bei an Prostata-Karzinom erkrankten und mit Diäthylstilbesterol behandelten Männern beobachten konnte (145). Die bei brünetten Frauen nicht selten kurz vor der Menstruation auftretende Dunkelfärbung in der Umgebung der Augen kann auf das zu diesem Zeitpunkt erfolgende Ansteigen der Östrogene und Gestagene zurückgeführt werden (271).

Denkbar wäre auch, daß das Progesteron für das Auftreten des Chloasma uterinum verantwortlich ist, wird es doch im schwangeren Organismus in großer Menge gebildet. CARRUTHERS hält dieser Ansicht jedoch die Tatsache entgegen, daß er bei allen seinen Untersuchungen niemals auf das Auftreten eines Chloasmas gestoßen sei, welches ohne die Mitwirkung von Östrogen allein durch Progesteron hervorgerufen worden sei (64).

Vielleicht ist auch das Follikelhormon als auslösender Faktor anzusehen; denn man findet auch bei außerhalb der Schwangerschaft vorkommendem Chloasma eine Hyperfollikulinie mit gleichzeitig erhöhter MSH-Ausscheidung im Urin, wie RIML bei 9 Patientinnen nachweisen konnte. (243) Ähnliche Beobachtungen machte PERRAULT bei Frauen in der Menopause und jungen Mädchen mit Salpingitis und Ovarialstörungen. (224) Neben diesen hormonellen Einflüssen müssen auch lichtsensibilisierende Faktoren eine Rolle spielen. Die relativ häufigen Hyperpigmentierungen an lichtexponierten Hautarealen, die mit lichtsensibilisierenden Kosmetika (Vaseline, Bergamotte-Öl) behandelt wurden, weisen darauf hin; so auch die Melanosis Riehl.

Eine dem Chloasma uterinum entsprechende Hyperpigmentierung wird häufig auch bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, gesehen. Nach Absetzen der Behandlung zeigt sich jedoch eine sehr viel geringere Rückbildungsneigung, so daß auch ein Wechsel des Präparates wenig wirkungsvoll ist, wenn das Chloasma sich einmal gebildet hat. Diese Überpigmentierung kann sowohl durch Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate wie auch unter der Sequentialtherapie ausgelöst werden. (237) Die erste Erwähnung dieser Nebenwirkung der Ovulationshemmer findet sich 1963 bei ESODA, der Hyperpigmentierungen im Gesicht einer 34jährigen Frau während des ersten Behandlungsmonats mit einem oralen

Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparat beschreibt. Bei dieser Patientin war während 3 vorangehender Schwangerschaften kein Chloasma aufgetreten. (94)

2. Über die Häufigkeit der Entwicklung eines Chloasmas unter der Einnahme von Ovulationshemmern sind der Literatur keine einheitlichen Angaben zu entnehmen: RICE-WRAY hält die Chloasma-Erscheinungen für die häufigste Nebenwirkung der oralen Kontrazeptiva überhaupt; er fand sie bei ca. 1/3 seiner Patientinnen (240, 241) während der Behandlung mit Anovlar (4 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg Äthinylöstradiol pro Tablette). Über ähnlich gehäuftes Vorkommen von starken Pigmentierungen im Gesicht bei Frauen, die Ovulationshemmer eingenommen hatten, berichtet CARRUTHERS (65). Er führt diese große Häufigkeit, die im Gegensatz zu Informationen aus England und Deutschland steht, auf die stärkere Sonnenbestrahlung in Australien und Lateinamerika zurück (66). Aus Veröffentlichungen von RESNIK (237) geht hervor, daß er bei 61 von 212 Frauen, also in 29%, das Entstehen eines Chloasmas unter der Einnahme oraler empfängnisverhütender Mittel verfolgen konnte. 52 von diesen 61 Patientinnen, d.h. 87% hatten auch während vorausgegangener Schwangerschaften an Chloasma gelitten.

Derselbe Autor führte an 15 weiteren Patientinnen, die sich wegen Hyperpigmentierungen im Gesicht in ärztliche Behandlung begaben, sorgfältige klinische Studien durch, deren Einzelergebnisse in nachstehender Tabelle zusammengefaßt sind. Von diesen 15 Frauen lag bei 13 eine vorausgegangene Einnahme von Ovulationshemmern über einen variierenden Zeitraum vor, wobei wiederum bei 10 der Frauen, d.h. in 80%, chloasma-artige Erscheinungen auch während früherer Schwangerschaften oder kurz danach beobachtet worden waren. Die ersten Zeichen des beginnenden Chloasmas erschienen zwischen 1 und 13 Monaten nach Ersteinnahme der Ovulationshemmer. Nach Absetzen der Medikamente trat bei 7 Patientinnen keinerlei Besserung bis zu 3 1/2 Jahren nach Aufgabe dieser Form der Kontrazeption ein. Die Melanozytenzahl war bei diesen Patientinnen normal, die einzelnen Zellen waren jedoch größer und produzierten mehr Melanin.

Beobachtungen von RESNIK über den Zusammenhang Ovulationshemmer/Chloasma bei 15 Pat. der Dermatol. Klinik, USAF Hospital Scott (237)

Patient Nr.	Alter	Ovulationshemmer	Einnahmedauer in Monaten	Chloasma-Beginn nach Einnahme d. Ov.Hemmer
1	39	Enovid E	17	ja, 13 Monate danach
2	28	Enovid 5mg	29	ja, 2 Monate danach
3	27	Enovid E	17	ja, 1 Monat danach
4	30	Norlestrin	20	ja, 4 Monate danach
5	47	Enovid E , Provest	11 u. 21	ja, 6 Monate danach
6	37	Keiner	----	-----
7	27	Keiner	----	-----
8	21	Ortho-novum	12	ja, 2 Monate danach
§		C.-Quens	24	ja, sofort
9	29	Oracon	15	ja, 3 Monate danach
10	21	Enovid 5mg	15	ja, 1 Monat danach
11	32	Ortho-novum	24	ja, 4 Monate danach
12	38	C.-Quens	3	ja, 3 Monate danach
13	28	Oracon	14	ja, 2 Monate danach
		Norinyl	2	
14	32	Norinyl	5	ja, 5 Monate danach
		Norlestrin	8	ja, sofort
		Oracon	19	ja, sofort
15	24	Oracon	17	ja, 2 Monate danach

Enovid E = Norethinodrel 2,5 mg + Mestranol 0,1 mg

Enovid = Norethinodrel 5 mg + Mestranol 0,075 mg

Norlestrin = Norethisteronazetat 2,5 mg + Äthinylöstradiol 0,05 mg

Ortho-novum = Norethisteron 2 mg + Mestranol 0,1 mg

Norinyl = Norethisteron 2 mg + Mestranol 0,1 mg

Oracon = Dimethisteron 25 mg + Äthinylöstradiol 0,1 mg

C.-Quens = Chlormadinonazetat 2 mg + 0,08 mg Mestranol = Estirona

Provest = Medroxyprogesteronazetat 10 mg + Äthinylöstradiol 0,05 mg

Lokalisation d. Chloasma	Chloasma in d. Gravidität	weiterer Verlauf
Stirn, O-Lippe, Wangen	ja	Pille ab, Chloasma unveränd. n. 9 Mo
Nase, O-Lippe, Haarans.	ja	Pille ab, Chloasma unveränd. n. 11 Mo
Stirn, O-Lippe, Wangen	ja	Pille ab, Chloasma heller nach 24 Mon.
Stirn, Wangen	ja	Pille ab, Chloasma unveränd. n. 11 Mo.
Stirn, O-Lippe, Wangen	nein	Pille ab, Chloasma heller nach 6 Mon.
Stirn, Wangen, Kinn	nein	Chloasma n. Sonnenbrand, unveränd. 5 J
Stirn, O-Lippe	ja	Chloasma n. Gravidität, unveränd. n. 7 J
Stirn	ja	Pille weiter, Besserung durch Hydroquin 2 x tgl. um 50 %
Stirn, Wangen	nein	Pille ab, Chloasma unveränd. n. 7 Mon.
O-Lippe, Haaransatz	keine Gr.	Pille ab, Chloasma unveränd. n. 3,5 J.
Stirn	ja	Pille weiter
Nase	ja	Pille ab, Chloasma unveränd. n. 6 Mon.
Stirn, O-Lippe, Wangen	ja	Pille ab, Chloasma unveränd. n. 6 Mon.
Stirn, Wangen	ja	Pille weiter
Stirn, O-Lippe, Wangen	ja	Pille weiter

Um den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Chloasma und der Einnahme von Ovulationshemmern noch mehr zu sichern, wurden auch die Patientinnen der Gynäkologischen Klinik des USAF Schott-Hospitals, die Ovulationshemmer eingenommen hatten oder gerade einnahmen, über einen Zeitraum von einem Jahr genauestens überwacht und untersucht. Die Resultate sind in dieser Tabelle (nach RESNIK) niedergelegt:

Ovulations- hemmer	Gesamt- gruppe	Auftreten von Chloasma durch		
		Ov.Hemmer u. b.Schwanger- schaft	nur durch Ov.Hemmer	nur bei Schwanger- schaft
Enovid	85	17 = 24%	3	1
Norlestrin	21	6 = 29%	0	0
Norinyl und Ortho-novum	63	10 = 15%	5 = 7,5%	3
C-Quens	15	0	3 = 20%	0
Oracon	15	4 = 26%	0	0
Insgesamt	199	37 = 18,5%	11 = 5,5%	4

Die ersten 3 Gruppen umfassen die Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate, die beiden anderen stellen Patientinnen mit Sequentialtherapie dar.

Zwischen RESNIK's Ergebnissen und denen von SATTERTHWAITE (254) besteht weitgehende Übereinstimmung: bei dieser Autorin ruft Ovulen bei 23% der untersuchten Personen ein Chloasma hervor, unter Ortho-novum stellte sie es bei 22,5% fest und unter Enovid E bei 7,5%.

Ein besonders hoher Prozentsatz an Chloasmafällen, bedingt durch die Einnahme von verschiedenen Ovulationshemmern, ist in RESNIK's Studien aus Puerto Rico angegeben, dort lag er nämlich bei 34%. Im Gegensatz dazu sah COOK ebenfalls in Puerto Rico unter 350 Frauen, die mit Enovid behandelt wurden, nur bei 8% eine braune Pigmentierung im Gesicht (75).

Bei ca. 20% der Versuchspersonen von TRONIER, HOPPE-SEYLER und BERGER wurde 2-3 Monate nach Ersteinnahme von Aconcen (3 mg Gestafortin + 0,1 mg Mestranol pro Tablette) bzw.

Eugynon (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinyldöstradiol) ein Gipfel der Pigmentierungsverstärkung erreicht; im Kontrast zu anderen Autoren sahen sie bei weiterer Einnahme ein langsames Wiederabnehmen der Pigmentierung, der prozentuale Anteil ging wieder zurück, und nach Absetzen der Ovulationshemmer wurde hier nur noch in 3 von ursprünglich 46 Fällen eine verstärkte Pigmentreaktion sichtbar (293).

Denselben Prozentanteil von 20% finden wir bei BRAUN-FALCO (42).

Weitere Literaturstellen erwähnen zwar ebenfalls das Chloasma als Nebenwirkung der Ovulationshemmer, lassen aber den hohen Prozentsatz vermissen. HORNEMANN kommt bei einer Zusammenstellung von Nebenwirkungen oraler Antikonzeptiva an der Haut zu einem Durchschnittswert von 1-5% Hyperpigmentierungen (137). FINNERUD konnte diese Erscheinung nur bei 3 von insgesamt 61 Frauen beobachten (98). FLOWERS und MOYNAHAN geben nur gelegentliches Auftreten an, welches unter 1% liegt (100, 205). HALTER konnte in seinem Krankengut 2 Fälle feststellen (121). Berichte über das Auftreten von chloasmaartigen Hyperpigmentierungen liegen auch von JELLINEK vor (146).

Man trifft diese Hyperpigmentierungen auch bei farbigen Rassen an: RICE-WRAY entdeckte Chloasma nach Einnahme von Ovulationshemmern z.B. bei afrikanischen Negerfrauen (242).

3. Über den Einfluß eines vorausgegangenen Chloasma gravidarum auf das Entstehen der chloasmaartigen Hyperpigmentierungen unter der Einnahme von Ovulationshemmern liegen verschiedene Abhandlungen vor. Besondere Aufmerksamkeit wurde dieser Frage auch von RESNIK und seinen Mitarbeitern (237) gewidmet. Ihre zahlreichen Versuchsreihen geben Aufschluß darüber, daß enge Beziehungen zwischen einem sich unter Ovulationshemmer-Einnahme bildenden und einem während einer früheren Schwangerschaft bestanden habenden Chloasma bestehen.

So fanden die Autoren in der Anamnese von 52 Patientinnen aus einer Gruppe von 61 Frauen mit Ovulationshemmer-bedingten Hyperpigmentierungen im Gesicht ein Chloasma uterinum während vorausgegangener Gravidität, was 78% entspricht.

In einer weiteren Untersuchungsreihe gaben 17 von 20 Personen, die unter Enovid (Norethynodrel + Mestranol) ein Chloasma entwickelten, an, auch während einer oder mehrerer Schwangerschaften unter Chloasma gelitten zu haben, das jedoch völlig wieder verschwunden sei. Bei einer anderen Frau, die ein Chloasma gravidarum gehabt hatte, rief die Einnahme von Enovid nach 6 Monaten eine erneute Hyperpigmentierung an Stirn und Wangen hervor, das sich bei Wechsel auf das Präparat Norlestrin (Norethindronacetat + ÄthinyLöstradiol) noch weiter ausbreitete und vertiefte. Bei einem Versuch mit Norlestrin bekamen 6 Frauen, die auch während einer Schwangerschaft ein sich postpartal wieder zurückbildendes Chloasma bemerkt hatten, unter dieser Medikation ein Chloasma, und zwar in einem Zeitraum von 4 bis zu 18 Monaten nach Beginn der Ovulationshemmer-Einnahme. Es sind dies 29% der insgesamt so behandelten 21 Frauen. Außerdem wurde eine Frau mit bekanntem Schwangerschafts-Chloasma beobachtet, die 1963 drei Monate lang Enovid 5 mg nahm, ohne daß eine Hyperpigmentierung auftrat; bei Umsetzen auf Norlestrin 1965 bildete sich sofort ein Chloasma.

Unter Norinyl 2 mg (Norethindron mit Mestranol) und Ortho-novum 2 mg (auch Norethindron + Mestranol) zeigte sich bei 15 von 63 Patientinnen ein Chloasma; bei 10 dieser Frauen war während der Schwangerschaft eine leichtere Form von Chloasma uterinum beobachtet worden. Dagegen entwickelten 5 andere Frauen, bei denen ebenfalls ein Chloasma gravidarum aufgetreten war, während der Behandlung mit Ovulationshemmern keine stärkeren Pigmentierungen, jedenfalls nicht bis zur letzten Überprüfung ein Jahr nach Beginn der "Pillen"-Einnahme. Eine andere Patientinnengruppe erhielt C-Quens (Chlormadinonazetat + Mestranol); hier bekamen 3 der untersuchten Frauen = 20% chloasmaähnliche braune Flecken im Gesicht, ein vorausgegangenes Schwangerschafts-Chloasma wurde jedoch von keiner angegeben.

4 von 15 Probanden, die Oracon (Dimethisteron + ÄthinyLöstradiol) einnahmen, klagten anschließend über Chloasma, sie alle hatten auch während der Schwangerschaft unter diesen Hauptverfärbungen gelitten.

Außerdem berichtet RESNIK noch von einem Experiment mit insgesamt 15 Frauen, von denen 12 durch orale Antikonzeptiva ein Chloasma bekamen. Bei 10 von diesen 12 war es auch während des letzten Drittels einer Gravidität oder postpartal zur Ausbildung eines Chloasma gekommen.

Nach all diesen Erfahrungen ist RESNIK der Meinung, daß man an einem stattgehabten Chloasma gravidarum die Frauen erkennen kann, die durch die Einnahme von Ovulationshemmern chloasmagefährdet sind.

4. Der Einfluß der Einnahme-Dauer und der Dosierung von Ovulationshemmern ist für das Entstehen eines Chloasmas unter dieser Medikation ebenfalls von Bedeutung. Mehrere Zusammenstellungen haben gezeigt, daß das Auftreten von Chloasma mit der Länge der Einnahmezeit zunimmt. CAR-RUTHERS sah nach 1jähriger Einnahmedauer bei 4% der so behandelten Frauen Hyperpigmentierungen im Gesicht, nach 5jähriger Behandlung mit Ovulationshemmern waren bereits 37% betroffen (64). MEYLER und LINDEMEYER erwähnen ein Chloasma zwar in einigen Fällen auch schon nach Kurzdauern der Östrogen-Therapie, die Mehrzahl der Betroffenen war jedoch einer längeren Behandlung unterzogen worden (198).

Aus Europa wird von THIERS und anderen über das Auftreten von Chloasma nach nur 3monatiger Anwendung von Ovulationshemmern in der hohen Dosierung berichtet, die manchmal zur Behandlung gynäkologischer Leiden gebraucht werden (292). Aus verschiedenen Veröffentlichungen ist zu erkennen, daß die Möglichkeit für das Entstehen eines Chloasmas in gewisser Abhängigkeit von der Progestogendosis mit dieser wächst (237).

5. Die Bedeutung des Sonnenlichtes für das Auftreten von Chloasma während der Einnahme von Ovulationshemmern ist schon länger bekannt und auch in vorliegender Arbeit bereits erwähnt (223, 66). Besonders CARRUTHERS machte darauf aufmerksam, ebenso QUAMINA (234). Die meisten Patientinnen RESNIK's bestätigten eine Verstärkung des bestehenden Chloasma unter Sonneneinwirkung (237). Vielleicht spielen hier ähnliche lichtsensibi-

lisierende Faktoren eine Rolle wie bei der Melanosis Riehl oder beim Vaselineoderm.

Diese letztgenannten Einflüsse faßte CARRUTHERS in dem Satz zusammen "Ich bin der Meinung, daß Chloasma am ehesten durch Sonnenlicht hervorgerufen wird bei zu Chloasma neigenden Patientinnen, die über einen langen Zeitraum Ovulationshemmer genommen haben oder in hoher Dosierung." (64)

6. In der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München wurden von 1967 bis 1970 30 Frauen behandelt, deren chloasmaartige Hyperpigmentierungen mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Einnahme von Ovulationshemmern zurückzuführen waren (4). Bei einer Patientin beschränkte sich das Chloasma nicht auf das Gesicht (5), sondern breitete sich auch auf den Oberkörper aus. Der Zeitraum zwischen Ersteinnahme der "Pille" und Entstehen des Chloasmas wechselt bei dem Patientengut dieser Klinik sehr; es ist jedoch bemerkenswert, daß das Chloasma trotz Absetzen des Ovulationshemmers in einigen Fällen durch Sonneneinwirkung noch verstärkt wird. Ob bei diesen Patientinnen eventuelle eine zusätzliche Lichtsensibilisierung durch entsprechende Kosmetika stattgefunden hatte, war aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen leider nicht zu entnehmen.

Eine Verstärkung bereits bestehender Hyperpigmentierungen im Gesicht fiel bei drei Frauen auf (6).

Von besonderem Interesse ist auch ein Einzelfall, bei dem seit 6 Monaten fleckige bräunliche Verfärbungen im Gesicht bestanden, die auf die Einnahme von Eugynon hin nach 2 Monaten eine leichte Besserung erfuhren (7).

7. Außergewöhnliche Pigmentierungen als Folge der Einnahme von Ovulationshemmern

Es wurde beobachtet, daß sich die Einwirkungen der Ovulationshemmer auf den Pigmentstoffwechsel nicht nur darauf beschränken, die bekannten Chloasmaartigen Hyperpigmentierungen hervorzurufen, sondern daß durch die Behandlung mit Ovulationshemmern

auch anderes geartete und anders lokalisierte, allerdings sehr seltene Störungen des Pigmentstoffwechsels auftreten können.

So liegt von der finnischen Universität Oulu ein außergewöhnlich interessanter Bericht vor:

Eine 34jährige Frau begann nach zwei Schwangerschaften ohne Pigmentstörungen im Herbst 1963 mit der Einnahme von Lyndiol. Sie bemerkte zunächst nur eine leichte Gewichtszunahme, die sich aber als vorübergehend erwies; denn als sie nach einer einmonatigen Pause im Frühjahr 1964 die antikonzeptive Behandlung mit Lyndiol wieder aufnahm, blieb ihr Gewicht unverändert. Im März/April 1965 traten unklare Bauchbeschwerden auf, die auch durch eine - wie sich bei der Operation zeigte, unnötige - Appendektomie nicht beseitigt werden konnten. Die weitere klinische Durchuntersuchung blieb ergebnislos. Als jedoch neben Zittern, Schwitzen, Gewichtsabnahme und Schwäche eine allgemeine Dunklerfärbung der Haut mit dunkelbraunen Flecken an Stirn, Wangen, Lippen in Verbindung mit zunehmender Hyperpigmentierung von Mundschleimhaut, Operationsnarbe und Palmarlinien sichtbar wurde, vermutete man zunächst einen M. Addison. Allerdings ließ sich diese Diagnose durch einen positiven Dexamethason-Suppressionstest nach Absetzen des Lyndiols ausschließen. (Nach Gabe von $4 \times 0,5$ mg Dexamethason sanken die 17-hydroxy-Corticosteroide von 15,7 mg/24 h auf 4 mg/24 h und die 17-Ketosteroide von 8 mg/24 h auf 1,2 mg/24 h; dieses Ergebnis spricht eindeutig gegen das Vorliegen einer Störung im Reglerkreis Hypophyse-Nebennierenrinde.)

Im Verlauf der weiteren, zwei Wochen dauernden Behandlung mit Dexamethason ($2 \times 0,5$ mg) sistierten die Leibschmerzen, die Hautverfärbung bildete sich zurück, die Flecken im Gesicht wurden kleiner. Vier Monate später, im Dezember 1965, wurde die Lyndiol-Medikation wieder aufgenommen. Schon bald zeigten sich eine Dunklerfärbung der Haut und umschriebene dunkle Pigmentierungen im Gesicht, an Armen und Füßen.

Alle Laboruntersuchungen ergaben wiederum normale Werte und eine exogene Beeinflussung durch Sonnenlicht war ausgeschlossen, da im Winter die Sonne in Oulu nicht scheint. Folglich schloß man

auf Grund der Untersuchungsbefunde, des Krankheitsverlaufs und des prompten Wiederauftretens der Symptome nach Wiederaufnahme der Lyndiolbehandlung auf einen kausalen Zusammenhang mit der Einnahme dieses Ovulationshemmers, was durch die Tatsache bestätigt wurde, daß nach endgültigem Absetzen der anti-konzeptiven Behandlung mit Ovulationshemmern bei dieser Patientin keinerlei weitere Störungen des Pigmentstoffwechsels beobachtet wurden.

7. Kapitel

Wirkung der Ovulationshemmer auf die Talgdrüsen

Die Akne als Folge einer Talgdrüsenfunktionsstörung mit Seborrhoe unterliegt wie diese Drüsen selbst vorwiegend hormonellen Einflüssen. Daneben spielen auch individuelle Ansprechbarkeit der Talgdrüsen (308) und ein dominant vererblicher Dispositionsfaktor für Seborrhoe (126) eine Rolle. Als Hinweis für die Bedeutung des Endokriniums in der Pathogenese der Akne gelten u.a folgende Tatsachen: Erstes Auftreten in der Pubertät; Fehlen bei Eunuchen, bei denen die Akne aber durch Testosteroinjektionen auslösbar ist; ihr Fehlen bei ovarieller Agenesie; praemenstruelle Verschlimmerung und Besserung in der Gravidität; Auftreten bei Frauen, die längere Zeit mit Testosteron behandelt wurden; Entstehung von Akne bei Nebennierentumor, beim Cushing-Syndrom und nach ACTH- oder Kortikoidbehandlung. WILLE fand bei aknekranken Frauen ein Verhältnis der Androgene zu Östrogenen von 4:7 (2:7 bei gesunden) und bei aknekranken Männern 17:8 (9:8 bei gesunden) (306). Der bei Akne produzierte Talg ist verantwortlich für die hierbei auftretenden Follikelkeratosen. Diese wiederum führen zu Talgstauungen in den Follikeln. Infolge Mikropenetration von Talgbestandteilen durch die Talgdrüsenwand oder deren Ruptur kommt es zur Entwicklung von perifollikulären entzündlichen Infiltraten (285). Je nach Lokalisation der

Ruptur entsteht eine abakterielle Ostiofollikulitis oder eine bis zur Abszedierung gehende leukozytäre Entzündung des tiefen Follikelapparates; schließlich bilden sich Resorptionsgranulome in Talgdrüsen^{nähe} aus. Bei zunehmender terminaler Fibrosierung entstehen so entstellende **keloidiforme Aknenarben**.

Die Hormone, die die Talgdrüsentätigkeit steuern und damit für das Krankheitsbild Akne besondere Bedeutung gewinnen, sind die Sexualhormone: Androgene, Gestagene und Östrogene.

a) Die Wirkung der Androgene auf die Talgdrüsen

Als **androgenempfindliche Drüsen** (178) werden die Talgdrüsen durch die Androgene stimuliert, wobei sowohl die **mitotische Aktivität** der Talgdrüsenzellen und damit die Talgsekretion als auch ihre Größenzunahme **angeregt** wird. (256,137,307,178,265,308) Das Ausmaß der Stimulierung ist dabei von der biologischen **Aktivität** der einzelnen Androgene abhängig; das **stärkste physiologische Stimulans** der Talgdrüsen stellt das Testosteron als biologisch aktivesst Androgen dar, aber auch schwächere, vorwiegend adrenal gebildete Androgene wie z.B. das Dehydroepiandrosteron fördern die Talgproduktion (178,80). Diese Wirkung der Androgene findet ihren Ausdruck in der Tatsache,

daß die männliche Haut fettreicher als die weibliche ist und darin, daß Kinder eine sehr fettarme Haut haben. Der Angriffspunkt der Androgene ist die Talgdrüse selbst (178,308), die auch bei lokaler Applikation von Testosteron eine Hyperplasie erfährt. Allerdings besteht ein Unterschied in der Reaktion der Talgdrüsen auf exogen zugeführte Androgene zwischen Männern einerseits und Frauen und Kindern andererseits: beim Mann sind die Talgdrüsen durch die endogenen Androgene bereits maximal stimuliert, exogen verabreichte Androgene können deshalb nicht zu einer vermehrten Talgproduktion und einer Vergrößerung der Drüsen führen. (Nach bilateraler Orchiectomie aber fällt diese maximale endogene Stimulation weg, und die Talgdrüsen beantworten eine exogene Applikation von Androgenen mit einer Funktionssteigerung). Bei Frauen und Kindern jedoch sind die Talgdrüsen durch endogene Androgene nicht maximal stimuliert, so daß die Tätigkeit der Drüsen durch exogen verabreichte Androgene gesteigert wird (308). Einen stimulierenden Effekt auf die Talgdrüsen wie die Androgene selbst üben auch Substanzen mit androgener Wirkung wie anabole Steroide aus, denn diese synthetischen Steroide leiten sich vom Grundgerüst aller Androgene, dem Androstan, ab (308,172,163). Die androgene Wirkungskomponente eines Anabolikums kommt bei protahierter Verabreichung stärker zum Ausdruck als bei kurzfristiger Anwendung (163).

Ein wichtiger Faktor bei der Stimulierung der Talgdrüsen durch Androgene ist schließlich die individuelle Ansprechbarkeit dieser Drüsen (308,172,183) Diese unterschiedliche Reaktionsbereitschaft einzelner Individuen erklärt, daß sich nicht nur unter hochdosierter Testosteronbehandlung wie beim Mammakarzinom eine Akne entwickeln kann sondern auch unter der viel niedrigeren Dosierung von Androgenen bei klimakterischen Beschwerden und Blutungsstörungen.

b) Die Wirkung der Gestagene auf die Talgdrüsen

Bei der Vielzahl der Gestagene läßt sich wegen ihrer Abstammung aus verschiedenen Körperklassen keine einheitliche, allen Gestagenen gemeinsame Wirkung auf die Talgdrüsen erwarten. Vor einigen Jahren glaubte man aufgrund von Tierversuchen (247), daß Progesteron einen der Testosteron-Wirkung ähnlichen stimulierenden Einfluß auf die Talgdrüsen ausübe (28) und bei der Entwicklung der Seborrhoe und Akne nur graduelle Unterschiede zwischen Progesteron und Testosteron bestünden. Nach den grundlegenden Untersuchungen von STRAUSS und KLIGMANN (285) an Menschen kann es aber heute als erwiesen gelten, daß dem Progesteron kein direkter Einfluß auf die Talgdrüsen zukommt. Wahrscheinlich gilt das für viele Gestagene, die Derivate des 17- α -Hydroxyprogesteronazetats sind. Anderen Gestagenen aber, die zu

den 19-Nor-Testosteronderivaten gehören, ist eine geringe androgene und damit Talgdrüsen-stimulierende Wirkung sicher, wie z.B. dem Äthinyl^{est}nortesteron (285), die allerdings erst in sehr hoher Dosierung eine vermehrte Talgsekretion auslöst (308). Manche Gestagene können, wie das Chlormadinonacetat, gewisse antiandrogene Eigenschaften haben und damit die Aktivität der Talgdrüsen dämpfen (308). Des weiteren bleibt die mögliche Umwandlung verschiedener Steroidhormone im intermediären Stoffwechsel in Androgene zu berücksichtigen (178).

c) Die Wirkung der Östrogene auf die Talgdrüsen

Es ist seit langem bekannt, daß Östrogene in einer bestimmten Dosierung einen hemmenden Einfluß auf die Talgdrüsen ausüben (178, 308, 265, 256, 294). (Der wirksam Grenzwert, bei dem die Sebumproduktion gehemmt wird, scheint bei täglich 0,25 mg Äthinylöstradiol zu liegen (286). Über einen zentralen Bremseffekt kommt es zu einer Verkleinerung der Talgdrüsen und einem Nachlassen der Talgdrüsensekretion (282). Im einzelnen scheint die Östrogenwirkung auf die Talgdrüsen auf einer Herabsetzung der Androgenproduktion durch Hemmung der hypophysären Gonadotropinausschüttung zu beruhen. Es besteht daher auch kein echter Antagonismus zwischen Androgenen und Östrogenen im Sinne einer kompetitiven Wirkung am Erfolgsorgan. Bei gleichzeitiger Verabreichung kleinerer Testosteronmengen vermögen nicht ein-

mal hohe Östrogendosen die stimulierende Androgenwirkung zu blockieren (178). Bei Untersuchungen von STRAUSS (282) trat unter oraler Verabreichung von Äthinylöstradiol das Nachlassen der Talgdrüsenaktivität bei Männern und Frauen meist ~~meist~~ in der dritten Behandlungswoche deutlich zutage, während SCHIRREN (256) erst nach 8 bis 10 Wochen ein Kleinerwerden der Talgdrüsen und einen Rückgang der Talgsekretion beobachtete. Diese Autoren erprobten das Verhalten der Talgdrüsen bei Erhöhung des Östrogenspiegels durch exogene Östrogenzufuhr.

Umgekehrt wies SCHREUS (262) nach, daß die Akne bei Frauen mit einem Absinken des Östrogenspiegels einhergeht: mit Hilfe der oralen Zytodiagnostik wurde bei 32 Frauen mit Akne das Verhältnis der weiblichen Sexualhormone bestimmt. Nur in einem Fall lag eine normale Östrogenausscheidung vor, in allen anderen Fällen zeigte sich ein mehr oder weniger ausgeprägter Mangel an östrogener Wirkung bis zum völligen Fehlen.

Durch das Absinken des Östrogenspiegels kurz vor der Menstruation erklärt sich die häufig zu diesem Zeitpunkt auftretende Verschlechterung bestehender Akne bzw. das -Auftreten einer Akne bei sonst aknefreien Frauen.

Eine völlig gegensätzliche Auffassung vertritt AMANN (2), der behauptet, daß Seborrhoe und Akne durch eine Hyperöstrogenie hervorgerufen würden. Dem widerspricht aber allein schon die Tatsache, daß Akne nur selten während einer Gravidität, die doch eine ausgeprägte Hyperöstrogenie mit sich bringt, beobachtet wird.

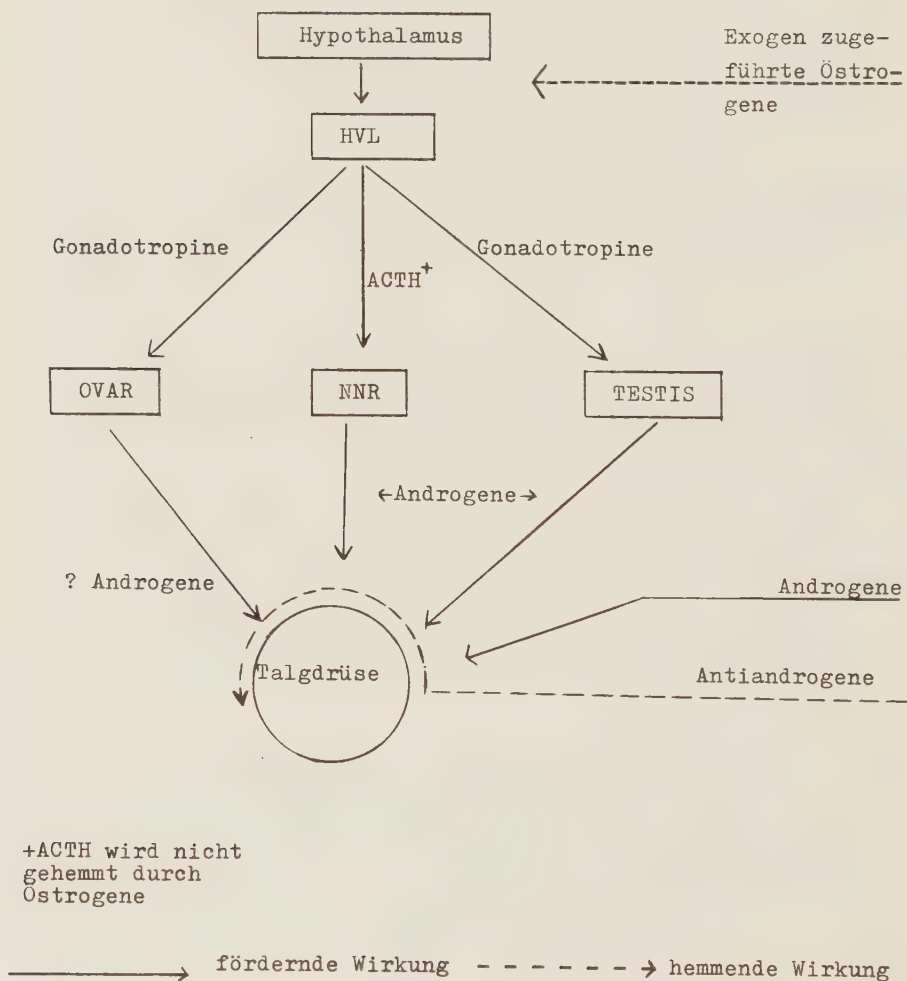
d) Die Wirkung der Antiandrogene auf die Talgdrüsen

Antiandrogene sind Stoffe, welche die Androgenrezeptoren blockieren und die Wirkung von endogenen und exogenen Androgenen am Erfolgsorgan, also auch an den Talgdrüsen, aufheben. Wahrscheinlich verhindern sie das Angreifen des Testosterons am Sexualzentrum und damit seine Bremswirkung, so daß das Sexualzentrum mit einer verstärkten Ausschüttung von Stimulatoren für Gonadotropine reagiert, worauf wahrscheinlich auch eine vermehrte Produktion von Testosteron erfolgt. Auf die Talgdrüsen wirken Antiandrogene reduzierend, was sie für eine Akne-Behandlung geeignet macht (ZARATE).

Zur besseren Übersichtlichkeit der hormonalen Regulierung der Talgdrüsenfunktion sei das Schema nach Winkler wiedergegeben:

Hormonale Beeinflussung der Talgdrüsenfunktion

(Aus K. WINKLER: "Dermatologie, ein Repertorium", Verlag Walter de Gruyter u. Co., Berlin 1968)



Von großer Bedeutung für das Entstehen der Akne ist das Verhältnis der einzelnen Hormone zueinander. So fand WILE bei aknekranken Frauen ein Verhältnis der Androgene zu den Östrogenen von 4:7 (2:7 bei gesunden), bei aknekranken Männern 17:8 (9:8 bei gesunden) (306).

Auch SCHIRREN glaubt, daß sich jede Störung des Quotienten
Androgen + Gestagen

Östrogen dementsprechend auf die Haut auswirkt (164)

2. Wirkung der Ovulationshemmer bei Akne

Von der Erkenntnis, daß Östrogene einen hemmenden Einfluß auf die Talgdrüsen ausüben, war es kein weiter Schritt zu dem Versuch, sie zur Behandlung der Akne heranzuziehen.

SCHREUS hat 1956 Progynon-Depot 10 mg alle 4 Wochen unmittelbar nach der Menstruation empfohlen; trat keine Besserung der Akne ein, so gab er zwei Injektionen monatlich (263). Seit einigen Jahren bevorzugt er nun die Behandlung mit Äthinylöstradiol, das er in einer Dosis von 0,02 mg/die vom 10. - 24. Tag ab Mensesbeginn verordnet. (Bei Männern täglich). SCHREUS betont, daß er noch keinen völligen Mißerfolg gesehen hat, wobei er in Einzelfällen die Dosis auch erhöhte (264). STRAUS hält für einen wirksamen Therapieerfolg die Gabe von mindestens 0,06 mg für nötig (283); damit verbietet sich dieses Behandlungsprinzip wegen Feminisierungsgefahren für Männer. Bei Frauen kommt es

bei dieser Dosierung meist zu Zyklusstörungen, die sich jedoch fast immer vermeiden lassen, wenn man die Östrogene gleichzeitig mit Gestagenen gibt.

Diese Gestagenzugabe kann zu dem einen weiteren aknebessernden Erfolg bringen, indem dadurch die Produktion der aknefördernden Androgene nach KÜMMEL's Ansicht auf folgendem Wege ebenfalls gebremst wird: Die Biosynthese der Östrogene erfolgt im Ovar aus Androgenen (²⁷⁰) und es ist vorstellbar, daß bei Patienten mit Akne möglicherweise eine mangelnde Umwandlung zugunsten der Androgene erfolgt. Gestagene, wie z.B. Äthinylnortestosteronazetat sind bewiesenermaßen imstande, die Biosynthese von Progesteron und Östrogen im Ovar zu reduzieren (⁵⁷), und dabei wird wahrscheinlich auch die Produktion der Androgene vermindert (¹⁶⁴). Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate, die sich also für die Behandlung der Akne eignen würden, sind als Ovulationshemmer im Handel, und es liegen zahlreiche Veröffentlichungen über ihre überwiegend erfolgreiche Anwendung vor.

3. Berichte aus der Literatur

KÜMMEL behandelte von September 1962 bis Oktober 1964 insgesamt 49 Patientinnen zwischen 18 und 30 Jahren, die seit 3 - 5 Jahren an einer Akne litten und u.a. alle bereits auch Östrogene erhalten hatten, mit Anovlar in der üblichen Form: täglich 1 Dragee mit 4 mg Äthinylnortestosteronazetat und 0,05 mg Östrogen als Äthinylöstradiol vom 5. bis 25. Zyklustag. Bei allen Patientinnen bestanden gleichzeitig Menstruationsstörungen, bei 11 % auch Dysmenorrhoe. Fast die

Hälfte der Probanden gab an, daß die Akne erstmalig zur Zeit der Menarche aufgetreten sei.

Das Auftreten der Akne bzw. eine Verschlechterung praemenstruell wurde von 57,4 % der Frauen bejaht, 35,2 % hatten die stärksten Beschwerden intermenstruell, 7,3 % postmenstruell. Die zytologische Untersuchung der Vaginalabstriche zeigte in 60,8 % eine zyklusgereichte Phase und in 39,2 % ein ausgesprochen hypohormonales Bild.

Von 62,9 % der Patientinnen wurden bereits nach 8 Wochen ein deutlicher Rückgang der Talgdrüsenproduktion angegeben. Nach 3 Monaten gingen die Akneerscheinungen bei 83,3 % sichtbar zurück. 16,7 % der Erkrankten wiesen keine Beeinflussung der Akne auf, auch nicht bei Verdoppelung der Dosis. 3 dieser insgesamt 9 Frauen hatten wegen Nebenerscheinungen die Einnahme des Anolar vorzeitig abgebrochen. Insgesamt konnte bei 88,1 % eine günstige Beeinflussung der Akne durch Gestagene erreicht werden. Bei der letzten Kontrolle 3 Monate nach Absetzen des Medikamentes fand sich bei 24,4 % ein sehr gutes Resultat, bei 20,0 % ein gutes und 55,6 % zeigten einen subjektiv befriedigenden Erfolg.

Bemerkenswert war, daß bei allen Patientinnen mit einer vorwiegend praemenstruell auftretenden Akne (57,4 %) die auffälligste Besserung mit Rückgang der Hauterscheinungen beobachtet wurde (164).

Ähnliche Erfahrungen machte SCHIRREN (296), dessen klinische Untersuchungen vor allem dazu dienten, den Wert einer Therapie mit Ovulationshemmern unter besonderer Berücksichtigung der verschiedenen Aknestadien im Menstruationsrhythmus der Frau (prämenstruell, intermenstruell, postmenstruell) zu überprüfen. In der Ausdeutung seiner Beobachtungen geht SCHIRREN noch einen Schritt weiter als KÜMMEL, indem er die Behandlung mit Ovulationshemmern ausschließlich bei der prämenstruellen Form der Akne vulgaris für geeignet hält. SCHIRREN erprobte an 12 Patientinnen zwischen 18 und 30 Jahren das Präparat Aconcen, welches die Zusammensetzung 3 mg 6-Chlor-6-dehydro-17-alpha-acetoxypogesteron (Chlormadinonacetat) und 0,1 mg 17-alpha-Äthinylöstradiol - 3 - Methyläther (Mestranol) hat. Bei 5 von diesen 12 Frauen lag ein prämenstrueller Akneschub vor, der in 4 Fällen durch die Behandlung mit Aconcen eine wesentliche Besserung erfuhr, wie aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich ist: (SCHIRREN)

Lfd. Nr.	Alter	Akne (seit Lebensj.)	Menstru- ation	prämen- struelle Verschl.	Einfluß des Ovul. Menstr.- anomalien	Hemmers auf Akne- Rückg.	Besserung auf
11	2938	20	unregelm.	+	+	+	+
2	1935	15	Dysmenorrh.	+	+	+	++
3	1938	20	Dysmenorrh.	+	+	+	+
4	1935	26	-	+	+	+	+
5	1947	15	Dysmenorrh.	+	+	+	+
6	1941	16	-	(+)	+	+	+
7	1944	13	-	+	+	+	+
8	1940	13	Dysmenorrh.	+	+	+	+
9	1943	16	Dysmenorrh.	+	+	+	+
10	1939	15	Dysmenorrh.	+	+	+	+
11	1942	17	Dysmenorrh.	+	+	+	+

+ = deutliche Reaktion im Sinne einer prämenstruellen Verschlechterung

(+) = geringe prämenstruelle Verschlechterung

Darüber hinaus läßt sich aus dieser Tabelle ablesen, daß bei Fehlen einer prämenstruellen Verschlechterung nicht mit einer Besserung der Akne im Zusammenhang mit einer Ovulationshemmer-Therapie zu rechnen sein dürfte.

Aus dieser Überzeugung heraus wählte SCHIRREN für seine weitere klinische Prüfung ausschließlich Patientinnen aus, bei denen prämenstruell eine Verschlechterung der bereits bestehenden Akne deutlich erkennbar war. Die Behandlungsergebnisse - in allen Fällen ein, zum Teil frappierender, Rückgang der Akne-Effloreszenzen - faßt SCHIRREN in der folgenden Tabelle zusammen:

Lfd. Nr.	Jahrgang	Auftreten d. Akne (Lebensjahr)	prämenstruelle Verschlechterung d. Akne	Ansprechen auf Ovulationshemmer
; 1	1948	16.	+	+
2	1950	15.	Ø	Ø
3	1940	26.	Ø	Ø
4	1938	13.	+	Ø
5	1939	11.	+	+
6	1947	14.	Ø	Ø
7	1945	21.	Ø	Ø
8	1998	23.	Ø	Ø
9	1942	16.	+	+

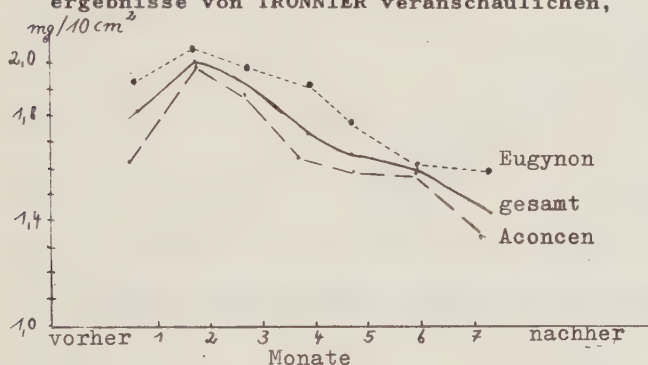
Aus der Tatsache, daß bei seinem Untersuchungsgut der prämenstruelle Akne-Schub in der Regel mit einer Dysmenorrhoe verbunden war, glaubt SCHIRREN den Schluß ziehen zu können, daß man in der Hormontherapie mit Ovulationshemmern vor allem einen regulierenden Einfluß auf die Tätigkeit des Ovars zu erblicken habe.

Weiterhin machten SCHIRREN und Mitarbeiter bei ihren Untersuchungen die Erfahrung, daß eine klinische Besserung erst im 2. bis 3. Menstruationszyklus eintrat; hieraus wird deutlich, daß der Effekt der Ovulationshemmer erst nach einer gewissen individuell unterschiedlichen Latenzperiode wirksam wird, woraus für die Praxis eine Fortsetzung der Akne-Therapie mit Ovulationshemmern über mehrere Menstruationszyklen resultiert. Nach SCHIRREN, der sich in der Beurteilung dieses sogen. "Zeitfaktors" weitgehend auf die experimentellen Untersuchungen TRONNIERS (294) stützt, ist dieser Zeitfaktor ein Beweis für die Zusammenhänge zwischen einer hormonalen Dysfunktion und Akne einerseits und dem regulierenden Eingreifen der Ovulationshemmer andererseits.

TRONNIER ging bei seinen Untersuchungen über die Wirkung der Ovulationshemmer auf die Talgdrüsen von der Überzeugung aus, daß sich parallel mit einer modifizierten Talgsekretion auch die Schweißabgabe ändert, wie STÜTTGEN (289) beschrieben hat, und daß außerdem quantitative Unterschiede in der Talgzusammensetzung einen entscheidenden pathogenetischen Faktor in der Entstehung der Akne darstellen (SCHNEIDER, 261).

Nach Vorversuchen an 6 Patientinnen mit einer Versuchsdauer von je 4 Zyklen bestimmte er daher bei 46 freiwilligen Versuchspersonen zwischen 21 und 47 Jahren gleichzeitig mit der Talgsekretion auch die Feuchtigkeitsabgabe der Haut. Die einzelnen Messungen wurden zunächst im 1. Zyklus ohne Behandlung

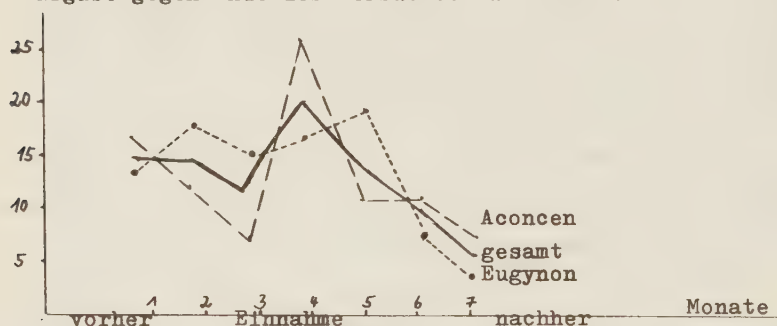
mit Ovulationshemmern durchgeführt, dann erfolgten über 5 Zyklen Messungen unter der Einnahme von Ovulationshemmern, wobei die eine Hälfte der Probanden Aconcen erhielt (Zusammensetzung s.o.), die andere Eugynon (mit 0,5 mg Morgestrel als Progestagen und 0,05 mg 17- α -Äthinylöstradiol als Östrogen pro Dragée). Die experimentellen Untersuchungen fanden bei den einzelnen Versuchspersonen jeweils in der Mitte des Menstruationszyklus statt (293). In den Kurven, die die Untersuchungsergebnisse von TRONNIER veranschaulichen,



fällt zunächst die Zunahme der Talgsekretion unmittelbar nach dem Beginn der Einnahme von Aconcen bzw. Eugynon auf. Dann fallen die Werte im 3. Behandlungsmonat unter den Ausgangswert ab; diese Tendenz hält auch noch über den ersten Monat nach Unterbrechung der Medikation an. Bei 20 % der Versuchspersonen fehlte die initiale Zunahme der Talgsekretion, bei einem anderen Teil trat sie später auf.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden verschiedenen Medikamenten konnte bei der Beeinflussung der Talgsekretion nicht festgestellt werden.

Die Wasserabgabe zeigte eine sehr viel größere Streuung, es war lediglich eine deutlich verringerte Feuchtigkeitsabgabe gegen Ende des Versuches zu sichern.



Wiederum liegen die Werte für beide Präparate nahe beieinander (293).

Daß die Talgsekretion während der Einnahme von Ovulationshemmern nur langsam abnimmt, und zwar erst im 2. oder 3. Zyklus, zuweilen noch später, heben auch ROCHI und Mitarbeiter hervor (232). Sie berichten über 14 Frauen im Alter von 18 bis 24 Jahren, die 11 Tage lang täglich als Östrogen 0,08 mg Mestranol und dann 10 Tage lang zusätzlich als Gestagen 2 mg Chlormadinon täglich erhielten. Die Behandlung, die 11 bis 92 Wochen dauerte, begann jeweils am 5. Tag nach

der Regel. Bei 10 Patientinnen trat eine deutliche Verminderung der Talgsekretion ein, die nach der gravimetrischen Methode bestimmt wurde. Sobald die Talgsekretion nachließ, besserte sich die Akne. Interessant ist, daß in einem Fall im 10. Behandlungsmonat die Talgproduktion wieder zunahm, obwohl die Ovulationshemmer weitergegeben wurden (233). In einer anderen Behandlungsreihe sahen die Autoren 3 weitere Frauen, bei denen die Talgsekretion im 13. bzw. 15. bzw. 29. Behandlungsmonat wieder anstieg. Diese Beobachtungen wiesen darauf hin, daß der die Talgproduktion hemmende Effekt nicht abhängt von der Ovulationsunterdrückung, da diese ja auch während langdauernder Behandlung bestehen bleibt.

Eine weitere Bestätigung des oben erwähnten "Zeitfaktors" können wir den Veröffentlichungen GREENBLATT's entnehmen, dem ebenfalls eine langsame Reaktion der Akne auf die Behandlung mit Ovulationshemmern auffiel. Auch nach seinen Angaben ist eine Therapie über mindestens 3 Zyklen nötig, bis der Erfolg eintritt. Gleichzeitig möchte GREENBLATT die Anwendung der Ovulationshemmer als Akne-Therapie nur für sehr hartnäckige Fälle vorbehalten sehen, da nach seinen Erfahrungen die Mehrzahl der Patientinnen auf die gebräuchlichen Behandlungsmaßnahmen befriedigend reagiert (117). MAY (194) berichtet von einem Wirkungseintritt nach 60 Tagen, NEVINNY-STICKEL sah sichtbare Erfolge erst nach längerer Medikationsdauer (210). Von KÜMMEL wird auch bei längerer Nachkontrolle nach Absetzen der Tabletten ein anhaltend

gutes Resultat angegeben, ohne daß es zu Rezidiven kam. (164)

HORNEMANN weist noch einmal auf die günstige Beeinflussung besonders der prämenstruellen Form der Akne hin (137). Die gute Wirksamkeit der Ovulationshemmer, insbesondere solcher Präparate, deren Gestagenanteil antiandrogene Wirksamkeit wie etwa: das Chlprmadinonazetat im Aconcen und Estirona besitzt, bei dieser Form der Erkrankung wird auch von FINNERUD und MC.GRAE hervorgehoben (98). Die letztgenannten Autoren möchten aber auf Grund von 26 % Versagen in dieser Therapie keinesfalls die langersehnte Antwort auf das Akneproblem sehen. Weitere Veröffentlichungen über den Einsatz von Ovulationshemmern in der Behandlung der Akne liegen von WANSKER vor, der bei 88,2 % von 42 Patientinnen gute bis sehr gute Erfolge erzielen konnte (303).

PALITZ gelang es, die Akne in 86 % fast vollständig unter Kontrolle zu bringen. (221).

Ähnliches gaben KLOSS (158), MAY (194) und NEVINNY-STICKEL (210) an.

Es gibt auch Mitteilungen über Behandlungserfolge bei Jugendlichen. 4 von 5 Mädchen im Alter von 15 bis 20 Jahren konnten durch Gabe von Enovid völlig von der Akne befreit werden, während bei der 5. Patientin eine eindeutige Besserung erreicht wurde (221).

Ebenfalls das Präparat Enovid wählten STRAUSS und POCHI für Untersuchungen bei 30 Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren, die an Akne litten, aus. 12 dieser Frauen konnten geheilt werden, bei 15 von diesen Patientinnen trat eine deutliche Besserung ein (284). Die Abnahme der Talgsekretion unter der Behandlung mit Enovid wurde von STRAUSS und POCHI bei 4 von 6 untersuchten Frauen mit Hilfe quantitativer gravimetrischer Bestimmungen bewiesen und in einen Zusammenhang mit der günstigen Beeinflussung einer Akne unter der Behandlung gebracht.

- b) Der großen Anzahl von Berichten über die positive Wirkung der Ovulationshemmer im Hinblick auf die Akne vulgaris stehen aber auch gegensätzliche Beobachtungen über ihre ungünstige Beeinflussung dieser Erkrankung gegenüber, wenn auch nur in ganz geringem Umfang.

Bei WINKLER (307) stoßen wir auf eine Patientin, bei der nach 3 Monaten Anovlar-Einnahme eine Akne auftrat.

KIRCHHOFF und Mitarbeiter verfolgten bei 0,55 % von 2455 Frauen, die Antikonzeptiva eingenommen hatten, das Entstehen einer Akne (157). Ähnliche Informationen liegen von MERKLEN und MELKI vor (197). Im gleichen Sinn erwähnt RICE -WRAY (240) den Fall einer Patientin, bei der die geringfügigen Erscheinungen jedoch kein Absetzen der Ovulationshemmer erforderlich machten.

KLOSS (158) sowie KÖKER-HABERMANN (160) konnten einige wenige Fälle feststellen, bei denen sich eine flüchtige Akne bildete, die dann aber trotz Fortsetzung der Medikation schnell wieder abheilte.

Auch HALLER (120) gibt zu bedenken, daß bei höher dosierter Dauertherapie mit Ovulationshemmern, wie sie teilweise zur Behandlung der Endometriose angewendet wird, auf Grund besonderer endokriner Verhältnisse mit der - allerdings sehr entfernt liegenden - Möglichkeit zu rechnen ist, daß Virilisierungserscheinungen und mit ihnen auch Akne auftreten können.

GÖTZ und REICHENBERGER (109) veröffentlichten die Krankengeschichte einer Frau, bei der wegen einer durch Ovulationshemmer bedingten zystenartigen Talgdrüsenverdickung im Gesicht eine lokale Corticoidbehandlung durchgeführt worden war. Die Autoren beschreiben eine charakteristische akneiforme Dermatose im Perioralbereich, welche sich durch die Kombination von Ovulationshemmern und lokaler Corticoidanwendung entwickelt hatte und nach Absetzen beider Medikamente nur langsam im Verlauf von 4 bis 6 Monaten durch Exprimierung der einzelnen Talgzysten nach einer Schälbehandlung zum Abklingen gebracht werden konnte.

c) Bei Durchsicht der Krankenblätter der 16 bis 45-jährigen Patientinnen, die von 1967 bis 1970 in der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München behandelt wurden, lassen sich 32 Fälle registrieren, bei denen eine Akne bzw. eine periorale Dermatitis ursächlich mit der Einnahme von Ovulationshemmern in Zusammenhang gebracht werden kann (8). Bei 14 Patientinnen scheinen die akneiformen Effloreszenzen durch Eugynon hervorgerufen worden zu sein, zweimal war dem Auftreten der Erkrankung die Einnahme von Anovlar vorausgegangen. Aus 3 Krankenblättern läßt sich die Einnahme von Aconcen sichern, den übrigen sind keine näheren Angaben über das verwendete Präparat zu entnehmen. Im Wesentlichen waren die Akne-Effloreszenzen im Gesicht und perioral lokalisiert, bei 2 Frauen waren auch Brust und Rücken betroffen. Die Angaben über das zeitliche Auftreten der Akne nach Einnahme der Ovulationshemmer schwankte zwischen 3 Monaten und mehr als 2 Jahren.

Eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Akne durch die Einnahme von Ovulationshemmern ist in 13 Fällen erfaßt worden, wobei wiederum die Lokalisation im Gesicht im Vordergrund steht. Nur bei 2 Patientinnen waren auch Brust und Rücken beteiligt (9).

Ein günstiger Einfluß der Ovulationshemmer auf eine bestehende Akne läßt sich aus 14 Krankenblättern des Jahres 1970 mit

Sicherheit entnehmen, möglicherweise sind weitere Therapieerfolge wegen der notwendigen Knappheit im Text von Ambulanzkarteikarten nicht festgehalten worden (10). Die heilende Wirkung der oralen Kontrazeptiva tritt auch beim Krankengut der Dermatologischen Universitätsklinik München erst nach einer gewissen Anlaufzeit von 2 bis 3 Monaten und mehr ein, Gleichzeitig macht sich manchmal das Wechseln des Medikamentes günstig bemerkbar.

B Seborrhoea capitis

Weniger ein eigentliches Krankheitsbild als mehr ein kosmetisches Problem ist das schnelle Fetten des Haares, oft verbunden mit einem beschleunigten Haarwechsel, der seinen Ausdruck in vermehrtem Ausfall von Haaren und in der Zunahme des prozentualen Anteils von Kolbenhaaren im Trichogramm findet (178). Zweifellos hängt diese Teilerscheinung der Seborrhoea oleosa mit der Tätigkeit der in der Kopfhaut besonders zahlreichen Talgdrüsen zusammen. Da das Sekret der holokrinen Talgdrüsen durch Zerfall der Zellen selbst entsteht, ist die Menge des gebildeten Talges von der Zahl und der Größe der verfetteten Zellen abhängig, d.h. die Fettproduktion ist ausschließlich eine Funktion der Mitoserate des Talgdrüsenepithels und der Größenzunahme der

einzelnen Zellen. Das stärkste physiologische Stimulans der Talgdrüsen ist das Testosteron, das biologisch aktivste Androgen, welches, wie eingangs erörtert, durch Hyperplasie der Talgdrüsen die Talgproduktion steigert. Auf seiner Wirkung beruht die Tatsache, daß die männliche Haut fettreicher ist als die weibliche und daß Kinder eine sehr fettarme Haut haben (178).

Entsprechend der therapeutischen Anwendung von Ovulationshemmern bei der Akne versuchte man, auch bei der Überfunktion der in der Kopfhaut liegenden Talgdrüsen die Hemmung der Testosteronproduktion durch Verabreichung von Gestagen-Östrogen-Kombinationen mit antiandrogen wirksamen Gestagenen wie z.B. Chlormadinonazetat und hohem Östrogenanteil wegen der hemmenden Wirkung der Östrogene auf die Talgdrüsenfunktion (z.B. Aconcen, Eskirona), zu erreichen und damit das Fetten des Haares zu verzögern. Ausgangspunkt für die therapeutischen Versuche von E. LUDWIG war folgende Beobachtung: "Bei 2 Patientinnen mit androgenetischer Alopezie und schnell fettendem Haar, bei denen die tägliche Testosteronausscheidung über einen ganzen Zyklus hinweg beobachtet wurde, konnten erheblich erhöhte tägliche Testosteronausscheidungswerte festgestellt werden. Unter täglicher Verabreichung von 5 mg des Gestagens Lynestrenol sank die Testosteronausscheidung auf normale Werte ab und gleichzeitig ließ das Fetten der Haare nach.

(27,179). Da bei alleiniger Verabreichung eines Gestagens Regelstörungen zu erwarten sind, wurden unter Berücksichtigung der Tatsache, daß bereits STRAUSS und POCHI ein Absinken der Talgproduktion unter der Verabreichung des Gestagen-Östrogen-Präparates Enovid beobachtet haben (284) und im Hinblick auf therapeutische Erfolge mit Ovulationshemmern bei Akne vulgaris (221,164) 100 Frauen zwischen 18 und 38 Jahren mit schnell fettendem Haar einerseits mit der Gestagen-Östrogen-Kombination Lynes⁴trenol-Methoxyäthinylostradiol (Lyndiol 2,5), andererseits mit einer Chlor~~m~~adinon-Mestranol-Kombination (Aconcen) behandelt. Die Behandlung erstreckte sich im allgemeinen über 6, mindestens aber über 3 Zyklen. Die Wirkung der Ovulationshemmer auf die Talgdrüsen machte sich frühestens 4 Wochen nach Behandlungsbeginn bemerkbar. Die mögliche, individuell verschiedene maximale Wirkung war nach 3 Monaten erreicht, ohne sich bei weiterer Medikation noch wesentlich zu ändern. Nach Absetzen der Therapie nahm das Fetten in der Regel in derselben Weise zu, in der es unter der Behandlung abgenommen hatte, und nach 3 Zyklen war im allgemeinen die Ausgangssituation wieder erreicht.

Die Behandlungsergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt; vergleichende Betrachtungen der Erfolgsquoten beider Präparate zeigen eine deutliche Überlegenheit des Aconcen." (178)

Behandlung mit	Zahl der Fälle	Grad der Besserung		
		++	+	Ø
Ovulationshemmer	100	59	20	21
Lyndiol 2,5	46	17 (37%)	12 (26%)	17 (37%)
Aconcen	54	42 (78%)	8 (15%)	4 (7%)

++ = deutlich gebessert

+ = gebessert

Ø = nicht gebessert

Obwohl das Aussehen der Haare ziemlich zuverlässig über deren Fettigkeit Aufschluß gab, wurde eine laufende Kontrolle der Talgproduktion der Kopfhaut durch Fettbestimmung an der Haut der Stirn, die fast genau so reich an Talgdrüsen ist wie die Kopfhaut, mit einer Testpflaster-Modifikation der quantitativen gravimetrischen Methode von STRAUSS und POCHI (287) durchgeführt.

8. Kapitel

Wirkung der Ovulationshemmer auf das Haarwachstum

Das diffuse Effluvium

Physiologische und pathophysiologische Grundlagen des Haarwachstums:

Das Wachstum der Haare erfolgt nicht, wie etwa das der Nägel, kontinuierlich, sondern nur eine begrenzte Zeit lang, dann fallen die Haare aus (43). In jedem Haarfollikel wechseln in rhythmischer und zeitlich geordneter Folge Wachstums-, Übergangs- und Ruhephasen ab; jede derartige Folge ist durch den Begriff des "Haarzyklus" gekennzeichnet.

Das Wachstums- oder Anagenstadium umfaßt die gesamte Zeitspanne, in der die haarbildenden Zellen mitotische Aktivität zeigen, also die Phase der Entwicklung einer funktionsfähigen Haarwurzel und die Phase der kontinuierlichen Haarproduktion und kann beim Kopfhhaar über 6 Jahre hin andauern.

Das Übergangs- oder Katagenstadium dauert nur wenige Tage und beinhaltet die morphologischen Vorgänge, welche mit Ausbildung des Kolbenhaares ihren Abschluß finden.

Die Ruhephase oder Telogen dauert beim Kopfhaar jeweils 3 bis 4 Monate und ist morphologisch durch das Kolbenhaar charakterisiert. Mit Beginn eines neuen Haarzyklus baut der jeweilige Haarfollikel eine neue Haarwurzel auf und bildet ein neues Haar, während das Kolbenhaar ausfällt. Normalerweise befinden sich etwa 85 % der Kopfhaare im Anagen, 0,5 bis 1 % im Katagen und ca. 15 % im Telogen. Ein gleichmäßig dichtes Haarkleid wird beim Menschen also dadurch aufrechterhalten, daß die Haarzyklen nicht synchronisiert sind; die ständig aus den Ruhefollikeln ausfallenden Haare - physiologischerweise 50 bis 100 täglich - werden immer wieder ersetzt durch Haare aus Follikeln, die erneut ins Anagen eingetreten sind. Einen Überblick über die Haarwachstumskapazität kann man mit der Haarwurzelstatusmethode gewinnen (40,44,298, 311) bei der am behaarten Kopf simultan ein Haarbüschel ^{epiliert} und die prozentuale Verteilung von Anagen-, Katagen- und Telogen-Haarwurzeln sowie pathologischen Haarwurzelformen registriert wird. Das so bestimmte Haarwurzelmuster, das Trichogramm, leistet wertvolle Hilfe bei der Differentialdiagnose des Haarausfalls, bei dessen Verlaufskontrolle und Prognose.

Von Haarausfall bzw. Effluvium spricht man, wenn der oben erwähnte physiologische Normwert überschritten wird. Ein Effluvium und die daraus resultierende Alopezie sind Aus-

druck einer Störung der physiologischen Wachstumsvorgänge in den Haarfollikeln, deren Ursachen heute erst teilweise bekannt sind. Bei der Mehrzahl diffuser Haarausfälle kommt diese Störung nach BRAUN-FALCO durch "Dysenzymose der Haarmatrix" zustande, d.h. dadurch, daß die mitotisch aktiven Zellen der Matrix anagener Haare in ihrem Stoffwechsel beeinträchtigt werden, wobei der Grad der Stoffwechselstörung für die Reaktion des Haarfollikels ausschlaggebend ist. Hochgradige Stoffwechselschädigungen führen zu einer Dystrophie oder Degeneration der Haarmatrixzellen, was zur Folge hat, daß nur noch ein mehr oder weniger stark verdünntes Haar gebildet wird, welches leicht abbricht und ausfällt, oder daß die Haarbildung abrupt gänzlich eingestellt wird, was ebenfalls zum Ausfallen des betroffenen Haares führt (312). Schwächere Stoffwechselstörungen bewirken ein vorzeitiges Eintreten des Follikels ins Telogenstadium und damit verfrühtes Ausfallen des Haares. Diesen vorzeitigen Eintritt ins Telogen kann man als Schutzreaktion auffassen, denn da der Ruhefollikel fast völlig unempfindlich gegen Schädigungen ist, entzieht sich der Follikel durch Übergang in die Ruhephase weiterer Schädigung. Schädigende Einwirkungen führen nämlich immer nur zu pathologischen Reaktionen wachsender, mitotisch aktiver Follikel. Das diffuse Effluvium, charakterisiert durch gesteigerten Verlust von Haaren, der das gesamte Capillitium betrifft, nicht zu völliger Kahlheit der Kopfhaut oder scharf abge-

grenzten runden Bezirken führt und bei dem die Haarfollikel erhalten bleiben, ist ein Symptom, welches mannigfaltige Ursachen haben kann. Hier sei eine Zusammenstellung von BRAUN-FALCO und ZAUN wiedergegeben, über Einwirkungen, die eine Dysenzymose der Haarmatrix zur Folge haben bzw. über Einwirkungen, die zu synchronem Eintreten zahlreicher Follikel in die Ruhephase Anlaß geben:

a) Einwirkungen, die eine Dysenzymose der Haarmatrix zur Folge haben:

1. physikalische Schäden: Röntgenstrahlen (Epilationsbestrahlung/Strahlenunfall)
2. Chemikalien und Arzneimittel: Thallium, Arsen, Goldsalze, Quecksilber, Pflanzentoxine (z.B. Leucenol aus *Leucaena glauca*), Chloropren. Zytostatika, Antikoagulantien, Vitamin A (A-Hypervitaminose) u.a.
3. hormonelle Dysfunktionen: Hyper- und Hypothyreose, Jodfehlverwertung, Dysfunktionen des Hypophysenvorderlappens, ovarielle Erkrankungen.
4. fieberhafte Infektionskrankheiten: Typhus, Grippe, Fleckfieber, Erysipel u.a.
5. chronische Krankheiten: Dermatomyositis, Diabetes mellitus, Leberzirrhose, Kachexie, maligne Tumoren, Eisenmangelanämie, Mangelernährung, chron. Infektionskrankheiten (Tbc., Lues), Blutkrankheiten.
6. Herdinfectionen.
7. Dermatosen: Ekzeme mit ausgedehnter Kopfhautbeteiligung, Erythrodermien, kongenitale Hautatrophien mit vorzeitiger Vergreisung, Pityriasis rubra pilaris.
8. psychische Faktoren und Stress-Situationen.

- b) (Hormonelle) Einwirkungen, die zu synchronem Eintreten zahlreicher Follikel in die Ruhephase Anlaß geben: Schwangerschaft, hormonelle Umstellung post partum, Ovulationshemmer (?)

Daß zahlreiche Einflüsse zu vermehrtem diffusen Ausfallen von Haaren Anlaß geben, wird aus der Tatsache verständlich, daß die Matrixzellen der Kopfhaare zu den mitotisch und metabolisch aktivsten Geweben des menschlichen Organismus gehören, und derartige "Mausergewebe" sind bekanntlich außerordentlich störungsempfindlich (312).

Beim diffusen Effluvium kann man mehrere Typen unterscheiden, einmal auf Grund des verschiedenen Haarwurzelmusters - nachstehende Tabelle verdeutlicht dieses -

zum anderen nach den unterschiedlichen klinischen Verlaufsformen, die als akutes Effluvium vom Soforttyp, akutes Effluvium vom Spättyp und chronisch diffuses Effluvium bekannt sind. Das akute Effluvium vom Soforttyp ist durch einen hochgradigen Haarverlust innerhalb 1 bis 4 Wochen nach einer plötzlichen und sehr intensiven Schädigung bei dystrophischem Haarwurzelmuster gekennzeichnet; in der Regel setzt kurz danach wieder normales Haarwachstum ein. Im Gegensatz dazu wird das akute Effluvium vom Spättyp durch eine plötzliche geringgradige Schädigung hervorgerufen, auf die die Haarfollikel mit vorzeitigem Eintritt ins Telogen reagieren. Da dieser Phasenwechsel ein zeitfordernder Prozeß ist, tritt der Haarausfall erst 10 bis 12 Wochen nach der Schädigung auf. Beim chronischen diffusen Effluvium aus meist schwer abzuklärenden Ursachen beginnt der nur selten stärkere Haarausfall schleichend, hat aber auf die Dauer doch eine ausgeprägte Alopezie zur Folge; es finden sich dabei pathologische Haarwurzelmuster jeder Art.

Im Rahmen dieser Arbeit ist nun von besonderem Interesse, daß ein diffuses Effluvium auch durch die Einnahme von Ovulationshemmern entstehen kann, wobei es sich um einen akuten Haarausfall vom Spättyp handelt. Auf diese Möglichkeit ist in den letzten Jahren in der Literatur des öfteren hingewiesen worden, so von GRANTPETERKIN (116), HORNEMANN (137),

MEARS (196), VALLINGS (297), u.a.

ZAUN berichtete 1967 über Haarstatusbefunde bei 6 jungen Frauen, die einer Akne wegen mit Ovulationshemmern behandelt wurden. Bei 4 dieser Patientinnen, bei denen vor der Therapie normale Haarwachstumsverhältnisse vorlagen, konnte nach dem 1. bis 3. Zyklus unter Östrogen-Gestagen-Einnahme ein deutliches Absinken der Anagenraten festgestellt werden, d.h. es kam zu einem vermehrten Ausfallen von Kolbenhaaren. Dieser Haarausfall war aber nur bei einer Patientin so stark, daß er auch von ihr selbst bemerkt wurde und bei der klinischen Inspektion erkennbar war. Nach dem 4. Zyklus waren bei allen 4 Probandinnen die Ausgangswerte wieder annähernd erreicht. Bei 2 weiteren Patientinnen, die vor der Behandlung einen gegenüber der Norm erniedrigten Anteil normal wachsender Haare aufwiesen, kam es indessen schon während des 1. Zyklus zu einer deutlichen Zunahme wachsender Haare, die anhielt, solange die Frauen kontrolliert wurden (311).

Angeregt durch diese ersten Erfahrungen führte ZAUN größere Versuchsreihen an 50 ambulanten Patientinnen der geburtshilflich-gynaekologischen Abteilung der Saarknappschaftsklinik Quierschied, bei denen über längere Zeit Ovulationshemmer zur Zyklusregulierung oder zur Konzeptionsverhütung verabfolgt wurden, durch, um so genauere Informationen über die Auswirkungen der kombinierten Östrogen-Gestagen-Medikation auf das Haarwachstum zu erhalten (313). Als technisches

Prinzip bediente sich der Autor der Haarstatusmethode (40,44,298,311) Bei allen Patientinnen, die alle Einphasenpräparate erhielten, wurde zunächst vor Behandlungsbeginn das Trichogramm im mittleren Scheitelbereich bestimmt, Kontrolluntersuchungen erfolgten dann im Intervall zwischen 1. und 2. sowie 3. und 4. Einnahmezyklus und nach dem 6. Zyklus. Dabei wurde deutlich, daß bei einer kleineren Gruppe von Frauen die Ovulationshemmer keinen offenkundigen Einfluß auf das Haarwachstum hatten, d.h., daß während der 6-monatigen Beobachtungszeit keine wesentlichen Abweichungen von den Ausgangswerten auftraten. Auffällig ist, daß mit einer Ausnahme alle Frauen dieser Gruppe bei der Erstuntersuchung mit weniger als 12 % telogener Haare relativ niedrige Telogenraten zeigten. Die Resultate dieser Gruppe faßte der Autor in einer Tabelle

zusammen:

Pat. Nr.	Alter i.J.	Prozent telogener Haare vor Behandlung.	nach 1 Cyclen	nach 3	nach 6	Bemerkungen
8			Cyclen			
A 1	35	3	6,5	6,5	3	
A 2	32	21	23,5	-	20	
A 3	41	11,5	8,5	16,5	17	nach dem 6. Cyclen 10,5% dystrophische Haare
A 4	34	10,5	11	9,5	14	
A 5	37	8,5	5,5	6	11	(Ovulen)
A 6	37	3	6,5	6,5	6	
A 7	43	10	12,5	-	10	
A 8	24	11	13,5	13	19	
A 9	39	11	14,5	8,5	13	
A 10	29	5,5	6	3,5	6,5	
A 11	42	3	6	-	6	
A 12	41	8	3	3	12,5	
A 13	45	9	6,5	8	4	
A 14	35	2,5	3	2,5	-	
Mittelwert:		8,39	9,03	7,59	10,92	

Ebenso die Untersuchungsergebnisse von 25 anderen Frauen, bei denen es zu einem deutlichen Anstieg der Telogenraten, also zu einer Verschlechterung der Haarwachstums-Situation mit vermehrtem Ausfallen von Kolbenhaaren kam. Auch hier waren die Ausgangswerte durchwegs sehr niedrig. Bei den meisten Patientinnen ist nach dem 1. Einnahmezyklus eine beträchtliche Erhöhung der Telogenrate zu erkennen, bei einigen wird dieses erst nach dem 3. Zyklus auffällig. Nur bei einzelnen der zuletztgenannten Frauen ist auch nach dem 6. Zyklus der Anteil telogener Haare gegenüber der Ausgangssituation noch deutlich erhöht, während sonst der Durchschnittswert nach dem 6. Zyklus wieder dem Anfangswert entspricht.

Telogenraten vor und während einer antikonzeptiven Behandlung.
Untersuchungsergebnisse von 25 Frauen, bei denen es unter der
Hormontherapie zu einem Anstieg der Telogenraten kam. (ZAUN)

Pat. Nr.	Alter in Jahren	Prozent telogene Haare				Bemerkungen
		vor d. Behdlg.	nach 1 Zyklen	nach 3	nach 6	
B 1	21	6	11,5	10	5	
B 2	37	3	12	4	3	
B 3	34	5	14	2	3,5	
B 4	41	4	14	24	7	
B 5	43	5	18	5	3,5	
B 6	30	4,5	8,5	13,5	11,5	
B 7	42	7,5	12,5	7,5	-	(Ovulen)
B 8	34	9	23	14	13,5	
B 9	34	6	21	8	8	
B10	46	6	16,5	23	-	
B11	31	8	21,5	-	19	(Ovulen)
B12	28	4,5	5,5	12,5	16	(Aconcen)
B13	27	6	8	23,5	8,5	
B14	28	8,5	39	12,5	5,5	nach d.6.Zykl.11% dyst.Haare.Früher Alopezie p.partum
B15	28	13	28,5	13	7,5	
B16	31	4	15	6	9,5	
B17	29	3	19,5	10,5	2,5	
B18	43	3	3,5	16,5	10,0	bei allen Untersuch. 9-15% dyst.Haarwur- zeln
B19	45	5	5,5	14,5	15	
B20	38	11	19,5	-	10,5	
B21	42	15	26	31	5	
B22	43	4,5	14	14	5,5	
B23	32	18,5	43	38	22,5	nach d.3.Zykl.10% dyst.Haarwurzeln, früher Alopezie p.p.
B24	27	20	26,5	25	-	
B25	44	8,5	17	11,5	-	
Mittelwert		7,54	17,72	14,76	9,13	

In diesen Versuchsreihen erfaßte ZAUN aber auch Frauen, bei denen die Behandlung mit Ovulationshemmern zu einem schon nach dem 1. Einnahmezyklus erkennbaren und während der ganzen Behandlungszeit anhaltenden, ja oft zunehmenden Absinken der Telogenrate führte. Bei diesen Patientinnen lagen vor Beginn der Behandlung mit stets über 15 % relativ hohe Telogenraten vor, die sich bei Versuchsende normalisiert hatten.

Pat. Nr.	Alter i.J.	Prozent telogene Haare vor d. Behdlg.	nach 1 Zykl.	nach 2 Zykl.	Nach 6 Zykl.
C 1	47	26	14,5	-	7
C 2	35	20,5	10	7	5,5
C 3	34	23	10	5	5
C 4	40	16,3	13	10	5,5
C 5	40	32	23	12	18
C 6	27	31	21	13	-
C 7	43	25	12,5	4,5	4
C 8	34	16,5	6	6	8,5
C 9	36	15,5	5,5	-	9
C 10	33	33,5	16,0	19	9
C 11	34	29,5	15	20	-
Mittelwerte:		24,45	13,31	10,72	7,88

(Bei C3 nach dem 6. Zyklus 8% dystrophische Haare, anamnestisch Alopecie post partum)

Patient C6 klagte vor Behandlung über Haarausfall.)

Nach ZAUN.

Aus den Ergebnissen seiner klinischen Versuche zieht

ZAUN folgenden Schluß: (313)

Orale Antikonzeptiva können je nach vorliegender Wachs-

tumssituation der Haare unterschiedliche Wirkungen auf das Wachstum der Haare haben, in der Mehrzahl der Fälle kommt es aber zu einem zeitweilig vermehrten Eintreten von Haarfollikeln in die Ruhephase mit entsprechend gesteigertem Verlust von Kolbenhaaren. Es handelt sich dabei immer um einen vorübergehenden Effekt, bei Frauen mit normalem Haarwachstum zeigt der Haarwurzelstatus vor und 6 Monate nach der Gabe von Ovulationshemmern keine Unterschiede, was auch durch die Angaben von LUDWIG (189) bestätigt wird. Für das vermehrte Eintreten wachsender Haare in das Ruhestadium sieht ZAUN zwei theoretisch mögliche Wege. Einmal könnte dem eine leichte "hormonell-toxische" Wirkung auf den Haarfollikel zugrunde liegen, indem aktive Haarmatrices sich als Reaktion auf eine geringgradige dysenzymotische Schädigung ins Telogenstadium zurückziehen; zum anderen können hormonelle Steuerungsmechanismen in den zeitlichen Ablauf der Phasen des normalen Haarzyklus derart eingreifen, daß eine Verlängerung oder Verkürzung der Anagenphase die Folge ist. Dies geschieht bei der androgenetischen Alopezie und beim Haarausfall post partum. Es wäre denkbar, daß auch die uns interessierenden zur Ovulationshemmung zugeführten Hormone in dieser Weise zur Wirkung kommen.

Bei Frauen, die vor Beginn der Behandlung mit Ovulationshemmern unter mehr oder weniger starken Störungen des Haarwachstums im Sinne eines "telogenen Effluviums" litten,

kommt es auf bisher noch unbekanntem Weg zu einer Besserung der Haarwuchssituation; ob ähnliche Mechanismen wie in der zweiten Schwangerschaftshälfte zu einer Vermehrung von Anagenhaaren führen, oder ob antiandrogene Wirkungen der Östrogen-Gestagen-Kombinationen eine Rolle spielen, ist noch nicht geklärt (272) (312).

In seltenen Fällen sieht ZAUN seine Vermutung bestätigt, daß Ovulationshemmer ein dystrophisches Effluvium bewirken können, z.B. Eugynon (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol) und Duoluton (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol). Dagegen ist ein bereits vor der Behandlung bestehendes dystrophisches Effluvium im Gegensatz zum telogenen durch Ovulationshemmer nicht zu beeinflussen.

Mit diesen Befunden von ZAUN decken sich grundsätzlich ähnliche, die von TRONNIER und Mitarbeitern erhoben worden sind. In ihren Studien prüften sie an insgesamt 46 Frauen den Einfluß der Präparate Aconcen und Eugynon auf das Haarwachstum; sie wendeten dabei ebenfalls die Haarwurzelstatus-Methode an. Insgesamt konnte TRONNIER feststellen, daß der Haarstatus im Durchschnitt durch Aconcen und Eugynon verbessert wird mit einer Zunahme des Anteils der Anagenhaare und einer Abnahme der dystrophisch-dysplastischen Haare bei etwa gleichbleibender Telogenrate. Daß bei ca. 1/3 der Versuchspersonen

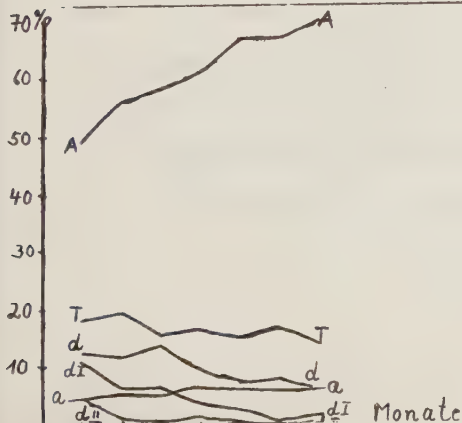
initial eine Abnahme des Anteils an anagenen Haaren auftrat, erwies sich in allen Fällen als vorübergehend, so daß sich der leichte Haarausfall zum Anfang der Einnahme bei fortgesetzter Behandlung völlig normalisierte. Eine Zunahme des telogenen Effluviums, das in dieser Versuchsgruppe gleichmäßig stets bei 5 % lag, konnte unter der Behandlung nicht ermittelt werden. Dagegen lag bei einer Versuchsperson der Prozentsatz der Anagenhaare während aller Behandlungsmonate niedriger als vor der Einnahme. Zwischen Aconcen und Eugynon stellt sich hinsichtlich der Anfangs- und Endprozentzahlen für die Anagen-Haare ein leichter aber nicht signifikanter Unterschied heraus:

Aconcen 45,8 zu 73,2

Eugynon 52,9 zu 68,5

Die folgende Tabelle und die anschließenden Kurven veranschaulichen die Resultate TRONNIER's und spiegeln besonders den etwa gleichförmigen Anstieg der Anagen-Rate (293).

	Monate abgebr. anagen dysplastisch dystrophisch telogen						
vor der Einnahme	1	4,7	49,3	11,5	4,6	12,0	17,9
während d. Einnahme	5	6,0	62,2	4,1	00,5	10,2	16,9
nach der Einnahme	1	6,3	70,8	1,7	-	6,9	14,3



Aus der Dermatologischen Abteilung der Cornell-Universität New York wurden von CORMIA (76) fünf Fälle von diffusem Haarausfall mitgeteilt, die ursächlich auf die Einnahme von Ovulationshemmern, und zwar Enovid und C-Quens (Chlormadinonazetat + Mestranol), (Norethinodrel + Mestranol) zurückgeführt werden konnten. Das Ausmaß des Haarausfalls bewegte sich zwischen 20 % und 50% des gesamten Kopfhaares. Bei einem Teil der Frauen trat der Haarverlust während der Behandlung mit Ovulationshemmern auf, bei den übrigen erst nach Unterbrechung der Einnahme, in allen Fällen jedoch erwies er sich als reversibel. In Beziehung zur Gesamtzahl der Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, gesetzt, bezeichnet CORMIA den vorübergehenden diffusen Haarausfall als sehr seltene Nebenerscheinung der oralen Antikonzeptiva. Den Haarausfall während der Medikation glaubt der Autor ätiologisch mit der milden androgenen Wirkung der Progesteronabkömmlinge unter den Ovulationshemmern in Verbindung bringen zu können und somit als Virilisierungserrscheinung erklären zu können. Die selbe Deutung des Haarausfalls durch Ovulationshemmer als Zeichen des Virilismus finden wir bei GÖTZ und REICHENBERGER (109). Auf die Seltenheit des ovulationshemmerbedingten Effluviums weist auch SOBRERO hin, der unter 1500 Frauen, die mit einem Kombinationspräparat aus Norethynodrel und Mestranol behandelt wurden, nur 2 Patientinnen mit verstärktem Haar-

ausfall antraf (273). LUBOWE beobachtete bei dem gleichen Präparat nach 6 bis 8-monatiger Einnahme in einer kleineren Gruppe dreimal das Entstehen einer diffusen Alopezie (177). Auch CARRUTHERS sah bei mehreren Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, das Einsetzen von Haarausfall; ihm fiel aber auf, daß alle diese Patientinnen gleichzeitig als Nebenwirkung der antikonzeptionellen Therapie unter vermehrten Kopfschmerzen litten und einen steigenden Verbrauch von Aspirin angaben. Als nach Absetzen des Aspirins bei allen Frauen trotz fortgesetzter Einnahme der Ovulationshemmer eine sofortige Normalisierung des Haarwachstums begann, glaubte CARRUTHERS, das auslösende Moment für den Haarausfall in der Wirkung des Aspirins gefunden zu haben. (Ähnliche Eigenschaften bezüglich des Haarwachstums haben auch RAWNSLEY und SHELLEY (236) dem Aspirin angelastet). CARRUTHERS räumte jedoch ein, daß unter dem Einfluß der zur Ovulationshemmung verabreichten Hormone der weibliche Organismus womöglich für die Haarwachstums-störende Wirkung des Aspirins empfindlicher sei als sonst (67).

Das von HILL aus England angeführte Auftreten einer Alopezia areata durch Ovulationshemmer stellt einen Einzelfall dar (133), die meisten anderen Autoren haben keine entsprechenden Erfahrungen gemacht und sehen auch keinen theoretischen Weg, eine Alopezia areata ursächlich mit der Einnahme von Ovula-

tionshemmern in Verbindung zu bringen. Interessant erscheint aber doch der von FISCHER berichtete Fall, wo eine Patientin seit dem 3. Lebensjahr unter Alopezia areata litt, die bei 3 normalen Schwangerschaften zwar stets abheilte, aber einige Monate nach der Entbindung zum Rezidiv führte. Hier kamen durch Behandlung mit Ovulationshemmern die Alopezie-Herde zur Abheilung (99).

In der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München wurden von 1967 bis 1970 33 Frauen behandelt, die ein diffuses Effluvium - mehr oder weniger stark ausgeprägt - auf die Einnahme von Ovulationshemmern zurückführten (11). Die Angaben der Patientinnen über die Zeit zwischen Einnahmebeginn und Entstehen einer diffusen Alopezie schwankten erheblich. In keinem Fall trat ein so starkes Effluvium auf, daß auf die Ovulationshemmer verzichtet werden mußte. Bei einem Fall waren auch Wimpern, Brauen und Pubes in Mitleidenschaft gezogen (12). Eine Patientin entwickelte bei diffuser Alopezie des Kopfes gleichzeitig eine stärkere Behaarung der Beine und einen männlichen Typ der Genitalbehaarung (13). Ein Zusammentreffen von Ovulationshemmer-Einnahme und Alopezia areata wurde einmal registriert, der Zusammenhang aber nicht gesichert (14).

5 Patientinnen bemerkten einen verstärkten Haarausfall erst nach Absetzen der oralen Antikonzeptiva (15).

Eine Besserung eines bestehenden diffusen Effluviums nach Einnahme-Beginn gaben 4 Patientinnen an (16), 4 andere erreichten einen Rückgang des Haarausfalls durch Wechsel des ovulationshemmenden Präparates (17).

9. Kapitel

Ovulationshemmer und Hirsutismus

Eine gegenüber der Norm vermehrte Behaarungsintensität ist dadurch bedingt, daß in den betroffenen Hautarealen die feinen, mark- und farblosen Vellushaare in dickere, markhaltige und pigmentierte Terminalhaare übergehen. Bei Männern kommt eine solche Hypertrichose oft familiär vor und wird vererbt, ohne daß hormonelle Störungen irgendwelcher Art bestehen. Bei Frauen und Kindern aber ist der sogenannte Hirsutismus Zeichen einer erhöhten Empfindlichkeit der betreffenden Haarfollikel gegen hormonelle Einflüsse - bei individueller Sensibilität der Haarfollikel können nämlich Glukokortikoide, anabole Hormone, Androgene, Progesteron, Gestagene, 19 - Nor-testosteron-Derivate, Hydantoin-Derivate u.a. Wachstumseffekte entfalten und leichte Formen von Hirsutismus auslösen (52) - oder einer hormonellen Dysregulation. Diese kann in einer vermehrten Steroidbildung liegen, wobei neben der Überproduktion androgener Hormone in Nebennierenrinde oder Ovar auch Verschiebungen der Relation Androgene + Gestagene zu Östrogenen als auslösendes Moment in Betracht kommen. Die gestörte hormonelle Balance kann zudem auch auf einer qualitativ abnormen Steroidbiosynthese oder einem verminderten Steroidabbau infolge von Stoffwechselstörungen der Leber

oder der Nieren beruhen (51).

Bei Patientinnen mit Hirsutismus sind die ursächlichen Störungen im Steroidstoffwechsel komplexer Natur. Man findet bei diesen Kranken neben Abweichungen vom Verhalten der 17-Keto- und 17-Hydroxycorticosteroid-Ausscheidung gesunder Frauen (139,123,185)⁶⁸⁾ sehr oft eine erhöhte Androsteron-Ausscheidung im Urin (139,141).

Nach Untersuchungen von HUSMANN (139) erreicht der Quotient Androsteron/Ätiocholanolon bei Frauen mit Hirsutismus Werte bis 1,33, wie sie sonst bei Männern beobachtet werden, während dieser Quotient bei gesunden Frauen um 0,69 liegt. Die genaue Ursache der Mehrsekretion an Androsteron ist nicht geklärt, zweifelsohne überwiegt jedoch die Aktivität der 5- α - Steroidreduktasen, so daß in vermehrtem Umfang das im Gegensatz zu Ätiocholanolon noch sehr stark androgenaktive Androsteron sezerniert wird. Möglicherweise verläuft die Aktivierung der 5- α -Steroidreduktase über eine Mehrsekretion von Testosteron, auch an eine Induktion der Enzymaktivität durch Dehydroepiandrosteron ist zu denken; denn die Mehrsekretion dieser beiden Steroide war bei vielen Patientinnen mit Hirsutismus nachweisbar (140,305,102).

Neben dieser Zunahme der Androsteron-Ausscheidung ließ sich bei Patientinnen mit Hirsutismus auch eine Mehrsekretion von 11- β -Hydroxyandrosteron nachweisen (139), das aus der

Nebennierenrinde entstammenden Androgenen gebildet wird (63,268) und auf eine überschießende und isolierte Androgenaktivität der Nebennierenrinde schließen läßt, wenn 11- β -Hydroxyätiocholanolon nicht oder nur gering vermehrt sezerniert wird.

Die Therapie des Hirsutismus muß also dahin zielen, die überschießende Sekretion einzelner Steroide zu hemmen und die Relation von Androsteron/Ätiocholanolon zu normalisieren. Diesen Anforderungen an ein Therapeutikum für den Hirsutismus scheinen die Ovulationshemmer, die seit 1961 (68) zur Behandlung dieses Krankheitsbildes herangezogen werden, am ehesten zu entsprechen und damit den bisher üblichen Therapiemethoden überlegen zu sein:

Nach Langzeitbeobachtungen von HUSMANN und anderen (139,140) unter der Applikation von Aconen (6-chlor-6-dehydro-17- α -acetoxyprogesteron 3 mg und 17- α -Äthinylöstradiol-3-methyläther 0,1 mg pro Tablette) nimmt die Ausscheidung von Androsteron unter dieser Behandlung wesentlich stärker ab als die von Ätiocholanolon; in der Reihe der Cortisol-Metaboliten nahm bei diesen Versuchen die Ausscheidung an allo-Tetrahydrocortisol wesentlich stärker ab als die Sekretion von Tetrahydrocortisol oder Tetrahydrocortison.

Diese Befunde sprechen für eine stärkere Hemmung der 5α - Steroidreduktasen, bei es direkt durch die Östrogen-Gestagen-Kombination, wobei der Anti-Androgen-Effekt des Chlormadinonacetats eine Bedeutung haben könnte, sei es indirekt über eine Senkung der Testosteron- oder Dehydro-epiandrosteron-Produktion,

Auch bei Patientinnen mit Hirsutismus kommt es unter Verabreichung von Aconen zu einem Rückgang der 17-keto- und der 17-Hydroxycorticosteroid-Ausscheidung sowohl bei adrenal wie ovariell bedingtem Hirsutismus. Man muß also neben der Verminderung der ACTH-Sekretion mit Hemmung der adrenalen Steroidsynthese auch eine Beeinflussung der ovariellen Steroidsynthese vermuten.

Bei den 45 Patientinnen mit Hirsutismus, die HUSMANN (140,141) im Verlauf von drei Jahren untersuchte und behandelte, bildete sich der Hirsutismus in den Fällen zurück, in denen sich die überschießende Steroidausscheidung senken und die Androsteron/Ätiocholanolon-Relation durch die Applikation von Aconen normalisieren ließ, unabhängig davon, ob es sich um einen adrenal oder ovariell bedingten Hirsutismus handelte. Auch stärkere Störungen der Cortisolsynthese, wie sie beim subklinisch verlaufenden, erworbenen adrenogenitalen Syndrom beobachtet werden, lassen sich häufig durch diese Östrogen-Gestagen-Kombination ausgleichen, so daß die Produktion von

Cortisolvorstufen, die zu Metaboliten mit Androgenwirkung umgebaut werden, auf ein normales Maß herabsinkt.

Von diesen mit Aconcen behandelten Frauen hatten 23 ein erworbenes, subklinisch verlaufendes adrenogenitales Syndrom. Diagnostische Untersuchungen (189) bestätigten die Vermutung, daß es fließende Übergänge von einer funktionellen Androgen-Überproduktion der Nebennierenrinde zum postpubertalen adrenogenitalen Syndrom mit nachweisbarer Nebennierenrindenhyperplasie gibt (152). Bei diesen Patientinnen ließ sich in einer Reihe von Fällen und zum Teil in erheblicher Menge ein Steroid nachweisen, das bisher noch nicht genau identifiziert werden konnte.

Bei einer Patientin lag ein Zustand nach Operation eines Stein-Leventhal-Syndroms vor, wobei der Hirsutismus auch durch eine Kortikoid-Langzeitbehandlung unbeeinflußbar geblieben war.

Eine Androgenüberproduktion der Ovarien ohne nachweisbare Vergrößerung dieser Organe war bei drei Patientinnen die Ursache des Hirsutismus.

Bei weiteren neun Patientinnen waren zwar keine gravierenden Veränderungen im Hormonhaushalt nachweisbar, konnten aber doch angenommen werden, da durch die angewandten Bestimmungs-

methoden nicht alle Parameter, die zu Verschiebungen im Hormonstoffwechsel führen können, erfaßt wurden.

Bei allen diesen Patientinnen beobachtete HUSMANN unter der Applikation von Aconcen vom 5. bis 25. Zyklustag ein Absinken der Ausscheidung an 17-OH-CS und an 17-Ketosteroiden. Das Ausmaß der Hemmung der Hormonausscheidung war dabei abhängig von der Behandlungsdauer, der Höhe der Ausgangswerte und dem Grundleiden. Außerdem zeigte sich eine gewisse Altersabhängigkeit, denn bei jüngeren Patientinnen sank die Hormonausscheidung rascher ab. Die Sekretion des noch nicht identifizierten Steroids ging wesentlich rascher zurück als die aller anderen Steroide, nach dem dritten oder vierten Behandlungszyklus war es nicht mehr sicher nachweisbar. Eine Tendenz zur Rückbildung des vermehrten Haarwuchses bestand in allen Fällen, die Zeitdauer bis zum Beginn einer Normalisierung des Haartyps schwankte indessen sehr stark. Bei den jüngeren unter HUSMANN's Versuchspersonen begann z.T. schon vom vierten Behandlungszyklus an als erstes Zeichen einer Rückbildung meist eine Abnahme des Pigmentgehaltes der Haare in der Nabelregion, perimammillär sowie im Kinn- und Wangenbereich. Später wurden die Haare dann dünner und brüchiger, bis sie schließlich ganz ausfielen. Vom sechsten Zyklus an wurde dieser Rückbildungsvorgang deutlicher und war in 60 % der jüngeren Patientinnen nach dem achten Behandlungs-

zyklus weitgehend abgeschlossen. In Einzelfällen bedurfte es aber auch einer zweiten und dritten Behandlung mit Aconcen über je acht Zyklen bis zum Erreichen eines weiblichen Behaarungstyps. Bei den älteren Patientinnen mit länger bestehendem Hirsutismus zeigte sich der Beginn der Rückbildung oft erst nach dem zwölften bis achtzehnten Monat, lange nachdem die Hormonrelationen wieder im Bereich der Norm lagen. Die Ansprechbarkeit älterer Patientinnen auf die Therapie mit Aconcen erwies sich als sehr unterschiedlich, bei einem Fall war nach einer fast dreijährigen Behandlung noch keine völlige Normalisierung des Behaarungstyps eingetreten. Nach HUSMANN's Erfahrungen kommt es in den meisten Fällen nach Absetzen der Ovulationshemmer bei Erreichung eines vollen Therapieerfolges nach kurzer Zeit zu einem wesentlich schwieriger zu beeinflussenden Rezidiv mit Wiederanstieg der Hormonausscheidung und Wiederauftreten des Hirsutismus. Daher führt HUSMANN die Behandlung des Hirsutismus mit Ovulationshemmern intermittierend fort über einen Zeitraum von jeweils zwei bis drei Zyklen, dem sich ein therapiefreies Intervall von zwei Zyklen anschließt.

CASEY (68) behandelte 15 Frauen mit Hirsutismus mit der zyklusgerechten Verabfolgung einer Mestranol/Norethynodrel-Kombination, wobei die Behandlungsdauer bei den

einzelnen Patientinnen zwischen 5 und 51 Monaten schwankte. In 10 von diesen 15 Fällen konnte CASEY eine zum Teil erstaunliche Besserung registrieren, die oft schon nach einigen Behandlungsmonaten erzielt wurde. Parallel mit der Rückbildung des männlichen Behaarungsmusters verlief ein Absinken der Plasma-Testosteron-Werte. Bei 2 Frauen, die auf die Behandlung mit der Östrogen-Gestagen-Kombination überhaupt nicht angesprochen hatten, konnte man durch alleinige Applikation der Östrogenkomponente eine fast sofort einsetzende Rückbildung des Übermäßigen Haarwuchses erreichen, mußte diesen Therapieversuch aber wegen der einsetzenden Blutungsstörungen abbrechen. CASEY schließt aus der Beobachtung dieser Fälle, daß die günstige Wirkung der Ovulationshemmer bei der Behandlung des Hirsutismus auf die Östrogen-Komponente dieser Medikamente zurückzuführen sei. Neben der Beeinflussung des Steroidstoffwechsels hält er zusätzlich eine direkte Einwirkung des Mestranols auf die Haarfollikel für möglich.

Bei einer Vergleichsgruppe von 30 Patientinnen mit Hirsutismus wurde eine Besserung des Krankheitsbildes über eine Suppression der Nebennierenrinde durch die Verabreichung von 2,5 mg Prednison im 8-Stunden-Rhythmus angestrebt, doch die Ergebnisse waren enttäuschend;

lediglich bei 5 Patientinnen stellten sich nach frühestens zwölfmonatiger Behandlungsdauer Erfolge ein.

MAGGIOLO erprobte die therapeutische Nutzung der anovulatorischen Verbindungen beim Hirsutismus und anderen Maskulinisierungszeichen mit dem Präparat Anovlar (4 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg Äthinylöstradiol pro Tablette) an 45 Patientinnen (185). 30 dieser Frauen zeigten das klinische und röntgenologische Bild polyzystischer Ovarien und 2 waren deshalb bereits mit Keilresektion behandelt worden; 4 Patientinnen befanden sich im Klimakterium bzw. der Menopause; 4 litten an adrenogenitalem Syndrom; bei 6 Fällen fanden sich als Virilisierungssymptome nur Haarausfall oder Akne und Seborrhoe. Eine Patientin hatte ein Cushing-Syndrom, das mit Strahlentherapie bereits vorbehandelt und gebessert worden war. Bei den Patientinnen mit Hirsutismus infolge polycystischer Ovarien wurde die Applikation von Anovlar bis zu 7 Zyklen fortgesetzt. Mit einer Ausnahme war nach den ersten 2 oder 3 Zyklen praktisch keine Änderung der Körperbehaarung festzustellen; aber diejenigen, die die Behandlung bis zum 4. oder 5. Zyklus durchgeführt hatten, zeigten dann eine deutliche Besserung. Die Behaarung wuchs mit verminderter Geschwindigkeit und es kam zu einem spontanen und zunehmenden Haarausfall, der sich in den beiden folgenden Zyklen noch steigerte, ohne allerdings vollständig zu werden.

Bemerkenswert erschien dem Autor, daß der Haarausfall an den Ober- und Unterschenkeln früher und rascher erfolgte als im Gesicht. Der früheste Zeitpunkt der beginnenden Rückbildung wurde bei einem 14-jährigen Mädchen, die seit ihrer Menarche im 12. Lebensjahr an Oligoamenorrhoe, starkem Hirsutismus, ovarieller Vergrößerung sowie monophasischen Zyklen litt und 14,5 mg 17-Ketosteroide im 24-h-Harn aufwies, bereits nach dem 2. Behandlungszyklus festgestellt. Die im Vergleich zu den anderen Patientinnen vorzeitige Reaktion wird von MAGGIOLO mit der Jugendlichkeit der Patientin und dem erst kurzen Bestehen der Symptome in Zusammenhang gebracht. Bei Frauen, deren Maskulinisierungszeichen nur in Haarausfall oder in Akne und Seborrhoe bestanden, stellten sich schon nach einem oder zwei behandelten Zyklen Therapieerfolge ein. Bei Frauen mit klimakterischem oder in der Menopause sich manifestierendem Hirsutismus schien sich bei MAGGIOLO's Untersuchungen im 3. Behandlungszyklus ein Schwächerwerden des Haarwuchses bzw. ein Haarausfall an den unteren Gliedmaßen anzudeuten.

MAGGIOLO hält auf Grund dieser Beobachtungen den Versuch für durchaus gerechtfertigt, die Ovulationshemmer für die Behandlung von Hirsutismus und anderen Maskulinisierungssymptomen im Gefolge von polycystischen Ovarien, anderen innersekretorischen Störungen (besonders dem androgenitalen

Syndrom) oder Beckenerkrankungen, oder von gealterten Eierstöcken im Klimakterium bzw. in der Menopause zu verwenden. Auch die bisherigen Resultate bei der Therapie des idiopathischen Hirsutismus erscheinen ihm ermutigend.

Ähnliche Befürwortungen hat die Behandlung des Hirsutismus mit Ovulationshemmern bei HUTCHERSON (142) und ZUNDEL §14) gefunden.

HORNEMANN (137) hält besonders die bei Frauen im Klimakterium bzw. in der Menopause auftretende Form des Hirsutismus für geeignet, mit anovulatorischen Verbindungen behandelt zu werden und erwartet nach durchschnittlich 4 bis 5 Behandlungszyklen eine deutliche Besserung. Nur der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle auch die Beobachtung von GÖTZ und REICHENBERGER (109) angeführt, daß die Einnahme von Ovulationshemmern Bartwuchs an der Oberlippe hervorrufen könne, ohne ihr jedoch besondere Bedeutung beimessen zu wollen; denn alle Resultate größerer Untersuchungsreihen sprechen eindeutig für eine günstige Beeinflussung des Hirsutismus durch Ovulationshemmer.

Diesen allgemein guten Erfahrungen mit Ovulationshemmern bei der Therapie des Hirsutismus entsprechen auch die

günstigen Behandlungsergebnisse, die man in der
Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München
vorwiegend bei jüngeren Frauen erzielen konnte (26).

10. Kapitel

Ovulationshemmer und thromboembolische Gefäßerkrankungen

Seit JORDAN (150) 1961 über eine doppelseitige Lungenembolie bei einer 40jährigen Frau, die 4 Wochen lang zuvor mit Enavid behandelt worden war, berichtete, stehen die Ovulationshemmer in Verdacht, thromboembolische Gefäßerkrankungen mit allen Folgeerscheinungen zu begünstigen.

Da ein erhöhtes Thrombo-Embolie-Risiko durch die Einnahme von Ovulationshemmern eine große Gefahr und eine sehr ernst zu nehmende Nebenwirkung darstellt, folgte diesem ersten Bericht eine Flut von Veröffentlichungen, Diskussionen und klinisch-experimentellen Untersuchungen, und die Frage eines erhöhten thromboembolischen Risikos ist in der Literatur bis heute nicht zur Ruhe gekommen.

Auf die Vielfalt der einzelnen Literaturangaben in all ihrer Widersprüchlichkeit im Detail einzugehen, würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es sei deshalb gestattet, auf die nahezu vollständigen Literaturhinweise in H. LUDWIG's grundlegender Arbeit "Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen" (181) zu verweisen und sich im Folgenden auf die wesentlichsten Diskussionsbeiträge zu beschränken.

HALLER (120) berichtete 1963 über geringe Veränderungen des Thrombelastogramms, der Prothrombinzeit und der Fibrinolyse, wenn auch innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite, während der Einnahme von Ovulationshemmern; ähnliche Resultate liegen 1964 von LUDWIG (182) und 1965 von BREHM (53) vor.

Aus einer englischen Publikation von 1967 ergibt sich der Hinweis, daß die Anwendung von oralen Kontrazeptiva die Gefahr thromboembolischer Erkrankungen bei entsprechender Vorbelastung verdoppelt bis verdreifacht (315). Gleichzeitig wird aber betont, daß eine Schwangerschaft in solchen Fällen dieses Risiko vervierfacht bis versechsfacht.

1968 wurden im British Medical Journal zwei weitere Artikel

von VESSEY und DOLL (300) bzw. IMMAN und VESSEY (143) veröffentlicht, die für einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Ovulationshemmern und Thromboembolien sprachen. Die Autoren ziehen aus ihren Erfahrungen den Schluß, das Thrombo-Embolie-Risiko sei bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, auf das 5-fache erhöht. Näheres über ihre Untersuchungen ist den folgenden Tabellen zu entnehmen:

Lokalisation der Thrombosen	Morbidität	Mortalität
Tiefe Beinvenen und Lungenembolie	6,3 : 1	8,3 : 1
zerebrale Komplikationen	6,1 : 1	5,7 : 1
Koronar-Thrombose	0,9 : 1	1,7 : 1

Todesursache:	Altersgruppe:
Thromboembolie:	20 - 34
mit Ovulationshemmern	1,5
ohne Ovulationshemmer	0,2
Malignome	13,7
Verkehrsunfälle	4,9
Schwangerschaften	22,8
	35 - 44
	3,9
	0,5
	70,1
	3,9
	57,6

(Bezogen auf 100 000 Frauen pro Jahr)

(Tabelle I nach DOLL und VESSEY, Tabelle II nach IMMAN und VESSEY)

In den USA fanden SARTWELL u.a. (253) eine Risiko-Erhöhung um das 4,4fache. Es handelte sich dabei um Thrombophlebitiden, Lungenembolien, zerebrale Thrombosen und zerebrale Embolien.

Auch der 2. Bericht der Food and Drug Administration über Ovulationshemmer läßt kaum einen Zweifel an einem erhöhten Thrombo-Embolie-Risiko.

Zu den letztthin veröffentlichten wichtigen Arbeiten über dieses Problem zählen die autopsischen Untersuchungen des gesamten Gefäßsystems bei Frauen, die nach wochen- oder monatelanger Einnahme von Ovulationshemmern an Thrombosen verstorben waren, von IREYŁ (144), dessen pathologisch-anatomischen Befunde belegen konnten, daß es sich nicht um Embolien, sondern vielmehr um autochthone Thrombosen handelte.

Nach statistischen Untersuchungen der jüngsten Zeit von ELGEE (92),

VESSELY (301) und DOLL (300) mit großen Fallzahlen erhöht sich die Gefahr einer Thromboembolischen Komplikation durch die Einnahme kontrazeptiver Präparate um das Fünf- bis Zehnfache, wobei insbesondere Übergewichtigkeit, Hypertonie und Migräne als prädisponierende Faktoren bezeichnet werden (92, 170, 251). NOUR-ELDIN (213) und FREDERIKSEN (104) sehen eine zusätzliche Disposition zu Thromboembolischen Erkrankungen bei starken Raucherinnen, die Ovulationshemmer einnehmen, durch Nikotinabusus.

Während man zunächst den Verdacht auf Thrombosefördernde Eigenschaften der Ovulationshemmer ohne Beachtung ihrer qualitativen und quantitativen Zusammensetzung äußerte, sah man dann bis vor wenigen Jahren in der Gestagenkomponente von Kombinationspräparaten den Kausalpathogenetischen Faktor (255). Heute jedoch gibt es mehr Hinweise darauf, daß in der Quantität der Östrogenkomponente das entscheidende Agens zu sehen ist. So sind die Erfahrungen von VESSEY und DOLL (300) sowie INMAN und VESSEY (143), daß das Thrombo-Embolie-Risiko bei Frauen, die "die Pille" nehmen, um das Fünffache erhöht sind, mit Präparaten gesammelt worden, die mehr als 50 µ Östrogen pro Tag enthielten. Erst kürzlich gaben INMAN und Mitarbeiter die Ergebnisse ihrer statistischen Erhebungen bekannt, nach denen die Häufigkeit Thromboembolischer Komplikationen vom Östrogengehalt des verwendeten Präparates abhängt. Danach verdoppelt sich das durchschnittliche Risiko bei einem Östrogenanteil von 150 µ, während es bei 50 µ Östrogen um 21% erniedrigt ist. Man kann daraus schließen, daß die Gefäßverschlüsse östrogenabhängig sind; Berichte über vermehrt auftretende Thrombosen und Lungenembolien (32) bzw. Herzinfarkte und apoplektische Insulte (171) während einer Östrogentherapie beim Prostatakarzinom stützen diese Annahme. HALBERSTADT und ZUSDALE beobachteten eine deutliche Förderung der Blutgerinnung bei alleiniger Anwendung des Östrogenanteils von Ovulationshemmern (316). SARTWELL (253) fand ein höheres Risiko bei der Verwendung von 2-Phasen-Präparaten. Untersuchungen von GRANT (115) und LUDWIG - letztere sind aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich - haben eine gewisse Abhängigkeit venös verursachter Beinbeschwerden von der Konzentration der Östrogenkomponente des Ovulationshemmers erwiesen.

Erhebungen bei 3800 Frauen (18-25 Jahre)

Präparat	Zusammensetzung Gestagen(mg)	Östrogen (mg)	alle Probanden	Prob.mit venösen Beschwerden	
				total	nach 12 Mo
Aconcen	Chlormadinon- acetat 3,0	Mestranol 0,1	216	5,6	1,4
Estirona + Estirona 21	Chlormadinon- acetat 1,5 (7)	Mestranol 0,1 (14 3 7)	575	4,2	2,1
Lyndiol 2,5 Nörracyclin	Lynestrenol 2,5	Mestranol 0,075	441	4,1	1,0
Eugynon Stediril	Norgestrel 0,5	Äthinylö- stradiol 0,05	1065	3,6	1,6
Anovlar	Norethiste- ron 4,0	Äthinylö- stradiol 0,05	234	3,0	1,5

(Ergebnisse von Erhebungen aus der Poliklinik der I.Univ.-Frauenklinik München (1967 - 1969) von H.LUDWIG und M!BOECKH über venös verursachte Beschwerden unter der Medikation von Ovulationshemmern.)

Die Unterschiede in der Östrogendosis könnten auch die unterschiedliche Häufigkeit thromboembolischer Ereignisse bei Frauen, die die "Pille" nehmen, in verschiedenen Ländern erklären. In Puerto Rico z.B. wo man doch die längsten Erfahrungen mit Ovulationshemmern besitzt, ist diese Komplikation praktisch unbekannt. Falls tatsächlich die Höhe des Östrogenanteils eine solche Rolle spielt, wie es auch der Empfehlung des Committee of the Safety of Drugs entspricht, so wäre nach DÖRING (82) mit einer Verminderung des Thrombo-Embolie-Risikos zu rechnen, wenn nur noch Ovulationshemmer mit nicht mehr als 50 µ Östrogen/ die angewendet würden.

Jedoch spielt vermutlich auch die von der Metabolisierungsweise abhängige östrogene Potenz der Gestagene in den zur Verfügung stehenden Kombinations- oder Sequenzpräparaten eine Rolle (85).

Doch zunächst seien die bisher bekanntesten Wirkungen der Ovulationshemmer auf die Thrombusentstehung mit ihren Folgeerscheinungen, d.h. Förderung der thrombophilen Diathese, kurz skizziert.

Eine thrombophile Diathese beruht neben plasmatischer Hyperkoagulabilität darauf, daß zirkulatorische und lokale Gefäßwandveränderungen auf die Entstehung einer Thrombose hin zusam-

menwirken. Gleichzeitig soll die wichtige Bedeutung der Thrombophilen Synergismen erläutert werden, worunter die Gesamtheit aller Thromboseauslösenden Faktoren zu verstehen ist, d.h.

1.) Veränderungen der Gerinnungseiweiße, 2.) Veränderungen der Thrombozytenfunktion, 3.) Veränderungen der Gefäßwand, 4.) Veränderungen in der Blutzirkulation.

1.) Veränderungen der Gerinnungseiweiße:

Erste Untersuchungen über mögliche Beeinträchtigungen des endoplasmatischen Gerinnungssystems durch Ovulationshemmer stammen von OWREN (220) und EGEBERG (90), die eine Aktivitätssteigerung des antihämophilen Globulins (Faktor VIII) gefunden haben wollten, was sich allerdings später als falsch herausstellte. Inzwischen sind eine Reihe weiterer Untersuchungsbeefunde über Veränderungen der plasmatischen Hämostase publiziert worden; es sei hier wiederum ein Hinweis auf LUDWIG (181) erlaubt, der in umfassenden Tabellen Befunde über die Gerinnungsvorphase, die Globalgerinnung und die einzelnen Gerinnungsfaktoren bzw. Inhibitoren zusammengestellt hat. Heute wird allgemein die Ansicht vertreten, daß Fibrinogen, Prothrombin und Faktor X an Aktivität zunehmen (134). Ebenso wird eine Zunahme des Plasminogens bejaht, in der Regel im Sinne einer Vermehrung der fibrinolytischen Aktivität im Plasma. Hiermit ist aber noch nicht eine plasmatische Hyperaktivität des fibrinolytischen Systems bewiesen, hätte diese doch im Gegenteil einen vermehrten Verbrauch von Plasminogen innerhalb der Strombahn zur Folge. Daher ist es nicht als sicher hinzunehmen, daß eine durch Ovulationshemmer ausgelöste Tendenz zur plasmatischen Hyperkoagulabilität durch parallele Aktivierung des fibrinolytischen Systems in dem zirkulierenden Plasma kompensiert wird. Eher könnte der erhöhte Plasmainogenspiegel unter der medikamentösen Ovulationshemmung zu Gunsten einer Depression des fibrinolytischen Systems, d.h. einer Hypoaktivität sprechen (181). AMBRUS (3) trat mit Langzeitbeobachtungen hämostaseologischer Veränderungen hervor; dabei fand er eine gewisse Rhythmik im Verhalten von Prothrombin, Faktor VII und Faktor X sowie

Plasminogen: nach 9 Monaten nähern sich die erhöhten Faktoren-Aktivitäten wieder den Ausgangswerten. Fibrinogen, Prothrombin und Plasminogen sind noch nach 2 Jahren erhöht.

Vergleichende Gerinnungsuntersuchungen nach Einnahme von Ovulationshemmern mit hohem oder niedrigeren Gestagenanteil haben gezeigt, daß die Tendenz zur plasmatischen Hyperkoagulabilität auch von der Höhe der täglichen Gestagendosis abhängen kann. (200, 244, 250, 252). V. KAULLA (153) stellte fest, daß bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, die Antithrombin-III-Aktivität erniedrigt ist, was in der Regel auch bei Patienten mit Thromboembolie der Fall ist. WOLF (309) hält letzteres allerdings für einen unspezifischen Nebebefund. PINDYCK (230) erwähnt, daß unter der Wirkung von Ovulationshemmern häufiger als sonst Cryofibrinogen im Plasma gefunden wird und bringt damit einen neuen Aspekt zum Problem der Erkennung einer Thromboseneigung.

2.) Veränderung der Thrombozytenfunktion:

Bedeutungsvoller als Veränderungen der Thrombozytenzahl sind bei unserem Problem Veränderungen in der Funktion der Thrombozyten. CHAKRABARTI (69) fand eine Zunahme der Plättchenadhäsivität bei der Verwendung von Kombinationspräparaten mit hochdosiertem Gestagenanteil, andere Untersucher konnten dieses aber nicht nachweisen. (37, 132, 225) Zudem bleibt die Blutungszeit, die auf Funktionsänderungen der Thrombozyten empfindlich reagiert, unbeeinflusst. (101, 199, 240)

BURGER (62) sah in der signifikanten Erhöhung des Gesamtcholesterins, der Cholesterinester, der Phosphatide und der Neutralfette eine Erklärung für die gesteigerte Thrombozytenadhäsivität.

Noch nicht geklärt ist, ob während der Langzeitbehandlung mit Ovulationshemmern die von der Schwangerschaft her bekannte Zunahme des Plasmavolumens und dadurch bedingt eine erhöhte Retraktionskraft entstehender Gerinnsel mit vermehrter Bereitschaft zur Freisetzung von Thrombin aus Mikrothrombosen auftritt (248, 302, 130). Signifikante Hämatokritveränderungen

haben sich bei Kurzzeitbehandlung mit cyclischen Ovulationshemmern nicht gezeigt (182, 101).

3.) Gewebliche Veränderungen der Gefäßwand:

Der erwiesene Gefäßeffect der Östrogene, bei dem es sich um einen unspezifischen Steroideinfluß auf die Gefäßgrundsubstanz handelt (260), besteht im Wesentlichen in einer ödematösen Auflockerung der Gefäßwandstruktur und histochemisch nachweisbaren Veränderungen der sauren Mucopolysaccharide in der Grundsubstanz. An der Kaninchenaorta traten bei Tierversuchen eindrucksvolle Änderungen in der Struktur des Gefäßwandretikulums und der Elastica sowie zum Gefäßlumen hin gerichtete Dislokationen der sauren Mucopolysaccharide auf (78). Diese experimentellen Befunde (246) legen nahe, an eine Begünstigung des Kollagen-Plasmakontaktes zu denken, woraus sich Mikrothrombosen in arteriellen Gefäßen entwickeln können. Die Wirkung der Östrogen-Gestagenkombinationen kommt aber auch auf der venösen Seite des Gefäßsystems zur Geltung, die glatte Muskulatur der mittleren und größeren Körperven scheint unter ihrem Einfluß zu hypertrophieren (144). Untersuchungen einzelner Varizen von Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, zeigen histologisch die typischen Endothelpolster der unkomplizierten Varicosis, hervorgerufen durch ein interintimales und subintimales Ödem. Die tierexperimentellen Belege von Danforth (78), die mit Steroidkonzentrationen erbracht wurden, wie sie auch bei der Frau zur Ovulationshemmung verwendet werden, sind inzwischen durch autopsische Untersuchungen bei Frauen, die Ovulationshemmer eingenommen haben und an Thromboembolien verstorben sind, erweitert worden.

Daß gewebliche Gefäßveränderungen jedoch nicht ohne Rücksicht auf die Dosierung der Steroide in die Kausalpathogenese der Thrombose einbezogen werden dürfen, zeigt der an Mäusen bewiesene protektive Effekt hoher Östrogendosen (1 mg) (73). Einen ähnlich protektiven Effekt scheint die starke Erhöhung endogener Östrogene in der Schwangerschaft auszuüben, denn Thrombosen der tiefen Bein- oder Beckenvenen und arterielle Thrombosen sind

in der Schwangerschaft ungeachtet geweblicher Gefäßveränderungen seltener als z.B. im Wochenbett (1, 96, 277). Den stabilisierenden Einfluß der konjugierten Ostrogene auf die kleinen Gefäße macht man sich bei der Behandlung vasculärer Blutungsneigungen zunutze.

4.) Funktionelle Veränderungen der venösen Strombahn:

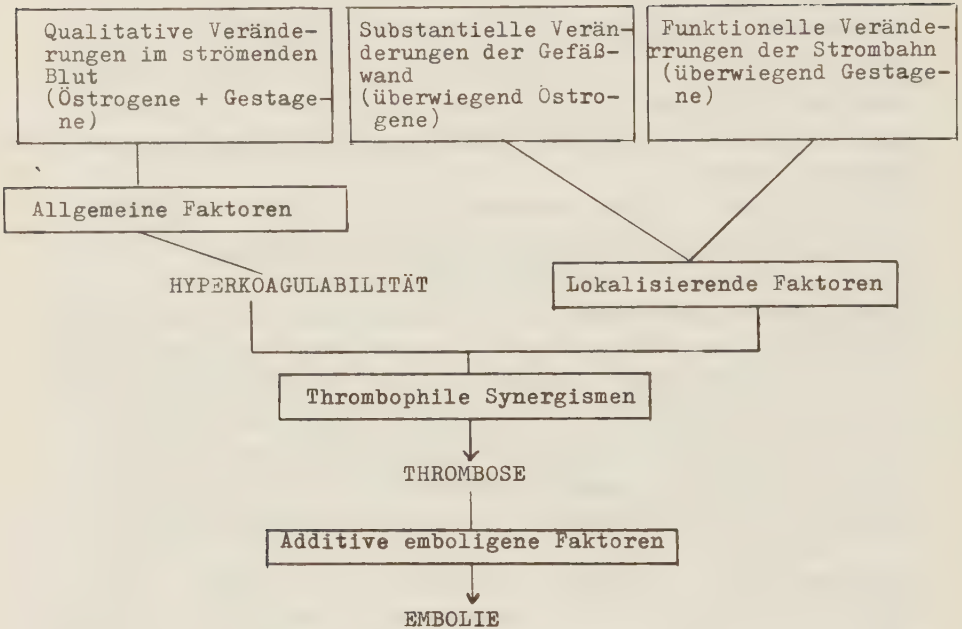
Der Tonus der glatten Muskulatur, insbesondere der Venenmuskulatur, nimmt unter Ovulationshemmern meßbar ab (111). Damit ist eine Vermehrung der venösen Blutfülle (208) verbunden, die Maße in der Genitalregion und in der orthostatisch belasteten unteren Körperhälfte manifestiert. Eng verknüpft mit dieser venösen Plethora ist eine vermehrte Liberierungsbereitschaft von Aktivatoren des fibrinolytischen Systems aus der unmittelbaren Gefäßumgebung.

Die Kompensation der plasmatischen Hypercoagulabilität durch eine Aktivierung der Fibrinolyse verstehen wir als disseminiert lokalen Vorgang in der überfüllten venösen Organzirkulation: einer allgemein vermehrten Gerinnungstendenz steht damit ein disseminiert lokales Fibrinolysegeschehen gegenüber; je stärker gestaut die Strombahn, desto markanter die fibrinolytische Reparationsreaktion (181). Die nachgewiesene Plasminogenerhöhung könnte so als Ausdruck einer überschießenden Kompensation lokaler Verbrauchsphänomene bei venöser Congestion verstanden werden (116).

GOODRICH und WOOD (112) haben diese funktionellen Veränderungen der venösen Strombahn während der hormonellen Anovulation mit Hilfe plethysmographischer Methoden objektiviert. Bis zu einem gewissen Grade finden Strombahnveränderungen unter Ovulationshemmern eine Parallele in der Graviditätsvaricosis.

Neben der Hypercoagulabilität und morphologischen Veränderungen der Mikrozirkulation fallen also auch strömungsdynamische Umstellungen in Richtung auf einen verlangsamten venösen Rückfluß und eine vermehrte venöse Congestion ins Gewicht. An Hand des folgenden Schemas seien die wesentlichen Faktoren in der Pathogenese thromboembolischer Komplikationen durch Ovulations-

hemmer noch einmal zusammengefaßt (181):



(Schema über die Pathogenese von thromboembolischen Komplikationen nach H.LUDWIG.)

Klinisch gesehen, können die durch Ovulationshemmer hervorgerufenen thromboembolischen Komplikationen sich in vielfältiger Form manifestieren:

1. Venöse Thrombosen und Lungenembolien

In den vielen Mitteilungen über Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Ovulationshemmern und venösen Thrombosen bzw. Lungenembolien wird teils positiv, teils negativ zur Frage des Kausalzusammenhanges Stellung genommen. Tödliche bzw. ausgeheilte Lungenembolien bei Frauen, die Ovulationshemmer eingenommen hatten, gingen überwiegend von zu spät oder gar nicht erkannten Bein- oder Beckenvenenthrombosen aus. LUDWIG (182) ist überhaupt der Ansicht, daß in der Mehrzahl der mitgeteilten Fälle von Lungenembolie in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme eines Ovulationshemmers die Bemühung um die Diagnose der zugrunde liegenden Thrombose, von welcher die Embolie ausging, mangelhaft war bzw. eine erkannte Thrombose nicht energisch genug behandelt wurde. In allen Berichten über tödliche Lungenembolien wird die zeitliche Koinkidenz mit der Einnahme eines Ovulationshemmers aus der Gruppe der Kombinationspräparate betont, bei Sequenzprä-

paraten fehlen

ähnliche Beobachtungen (191). Dabei sind die kausalpathogenetischen Gewichte in den einzelnen Mitteilungen verschieden gesetzt: während eine zeitlang im Gestagen Norethynodrel der auslösende Faktor gesehen wurde, steht heute mehr der Östrogenanteil Mestranol bzw. Äthinylöstradiol im Mittelpunkt des Interesses (216). Eine höhere Thrombo-Embolie-Morbidität nach Langzeitbehandlung ist aus den kasuistischen Berichten nicht zu entnehmen. Über rezidivierende Lungenembolien mit folgender Thrombose der Pulmonalarterien liegt eine Veröffentlichung von MÜLLER (206) vor, über eine Lungenembolie, ausgehend von einer Axillarvenenthrombose nach der Einnahme von Ovulationshemmern eine Arbeit von EDWARDS (88).

Die meisten Autoren, welche in den letzten Jahren zur Frage des Thrombo-Embolie-Risikos unter Ovulationshemmern Stellung genommen haben, sehen die Verordnung von Ovulationshemmern als kontraindiziert an bei Frauen, welche bereits an thromboembolischen Erkrankungen gelitten haben (Literatur bei LUDWIG) (181).

2. Vasculäre cerebrale Prozesse:

Über thrombotische Verschlüsse der Jugular- bzw. Vertebralvenen und der venösen Blutleiter im Gehirn liegen nur wenige Berichte vor: ATKINSON (30) stellte 6 Fälle zusammen; FILIPPA erwähnt einen Fall von ausgedehnter Sinusthrombose, bei dem ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Ovulationshemmern angenommen werden mußte (97). Sehr viel häufiger scheinen Verschlüsse der Arteria interna carotis vorzukommen (29,33,41, 106,107,118,124,131,148,165,186,209,266,269,310), seltener solche der Arteria vertebralis (91). Prädisponierende Momente wie Hyperlipidämie bzw. familiäre Hypercholesterinämie, Diabetes und Entzündungen im Kopfbereich können eine Rolle spielen. Eine besondere Belastung einer bestimmten Präparatzusammensetzung ist den Berichten nicht zu entnehmen. Phänomene wie durch Ovulationshemmer hervorgerufene cerebrovasculäre Krisen sind in der Regel nach Absetzen des Präparates reversibel.

3. Vasculäre Prozesse am Auge

Im Bereich des Auges werden vor allem Retina-Gefäßthrombosen mit Beeinflussung der Funktion des Nervus opticus auf länger dauernde Einnahme von Ovulationshemmern zurückgeführt.

HOPPENING und WESSING (1969) beschrieben einen Fall von bilateraler Opticus-Neuritis mit Verschuß der oberen Macula-Arteriolen; PLOTZ (231) gab eine eigene Studie über die Frage neuro-ophthalmologischer Komplikationen unter der Einnahme von antikonzeptionellen Steroiden heraus.

4. Coronargefäßprozesse

NAYSMITH (207) und OSBORN (218) beschrieben 1965 erstmals arterielle Coronarthrombosen und Herzinfarkte bei jungen Frauen, welche Ovulationshemmer eingenommen hatten. Dagegen vermögen LINDEBOOM (174), HUSBY (138) und DALGAARD (17) bei der Analyse weiterer Fälle von Coronartod bei jungen Frauen nicht zu entscheiden, ob wirklich ein kausaler oder lediglich ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Herzinfarkt und hormoneller Contraception besteht.

5. Prozesse an Mesenterialgefäßen

Über Gefäßverschlüsse mesenterialer Venen oder Arterien in auffallendem zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Ovulationshemmern liegen aus den Jahren 1968 (54,156,168,304) und 1969 (34,56,176) Publikationen über 10 autopsisch gesicherte Fälle vor. In der Mehrzahl dieser Fälle waren arterielle und venöse Gefäße gleichzeitig betroffen. Die Bevorzugung einer bestimmten qualitativen Östrogen-Gestagen-Kombination war nicht zu erkennen, ebensowenig eine Dosisabhängigkeit vom Östrogen.

6. Budd-Chiari-Syndrom

Als Budd-Chiari-Syndrom kennen wir eine Lebervenenverschußkrankheit, die mit Lebervergrößerung, Ascites und Ikterus einhergeht und sich häufiger auf dem Boden einer Allgemeinerkrankung

entwickelt, seltener aus nicht erkennbarer Ursache entsteht. Es sind inzwischen 6 derartige Fälle mit ausdrücklicher Beziehung auf eine vorangegangene Einnahme von Ovulationshemmern bekannt geworden; zuerst machte ECKER (87) 1966 auf diese Komplikation aufmerksam, dann erschien 1969 eine zusammenfassende Übersicht von CHAMBERLAIN (70). In keinem Fall enthielt das mit dem Budd-Chiari-Syndrom in kausale Verbindung gebrachte Präparat mehr als 0,075 mg Mestranol bzw. 0,05 mg Äthinylöstradiol.

7. Multiple periphere arterielle Thrombosen

In Einzelfällen sind periphere arterielle Thromboseembolien, die sich ohne ersichtliche Ursache bei Frauen, die Ovulationshemmer eingenommen hatten, ereigneten, auf die vorausgegangene antikonzeptionelle Medikation bezogen worden (62,255,155).

8. Venöse Beschwerden und periphere venöse Thrombosen

Venös verursachte Beschwerden im weitesten Sinne, vom subjektiven Symptom nächtlicher Wadenkrämpfe bis zur objektivierten Thromboembolie der Lungen, stellen nach Gewichtszunahme und Übelkeiterscheinungen die dritthäufigste Kategorie von Nebenwirkungen der "Pille" dar (255,231).

Epi- und subfasciale Venenthrombosen treten öfter auf bei solchen Frauen, die zuvor über Distensionsschmerzen in den Beinen, nächtliche Wadenkrämpfe oder andere Varizenbeschwerden geklagt haben.

ELLEN GRANT (115) hat bei einer Versuchsgruppe von 835 Frauen verschiedene Ovulationshemmer nach einem morphologischen Summationseffekt auf das Endometrium differenziert und in ihrer Studie festgehalten, ob die Beschwerden unter der Wirkung von Kombinations- oder Sequenzpräparaten mit Äthinylöstradiol oder Mestranol aufgetreten sind und ob das jeweils verwendete Präparat nach dem Resultat einer Endometriumbiopsie einen stark gestagenen, einen intermediären oder einen stark östrogenen Effekt entfaltet. Nach ELLEN GRANTS in der folgenden Tabelle wiedergegebenen Beobachtungen sind venös verursachte Beschwerden

eindeutig am häufigsten unter der Wirkung von Kombinationspräparaten mit einem relativ niedrig dosierten Gestagen- und stärkeren Östrogenanteil.

(nach E. GRANT)	Äthinylöstradiol				Mestranol			
	Frauen	Venen-	Waden-	zusam-	Frauen	Venen-	Waden-	zusammen
	n	beschw. %	krämpfe %		n	beschw. %	krämpfe %	
1.) Kombinationspräparate, überw. Gestageneffekt auf das Endometrium	214	10	5	(12)	108	10	7	(10)
2.) Kombinationspräparate intermediärer Oe/Ge-Effekt auf das Endometrium	420	11	8	(12)	174	26	18	(27)
3.) Sequenzpräparate, überw. Östrogen effekt auf das Endometrium	201	3	4	(6)	100	11	15	(19)

LUDWIG (181) faßt das bisher Erörterte folgendermaßen zusammen:

"Die dargestellten, aus der klinischen und experimentellen Literatur belegbaren Voraussetzungen, nämlich Plasmaveränderungen, substantielle Gefäßwandalteration und Umstellung der Strömungsdynamik, summieren sich zu einer Prädisposition, welche jedoch nur unter besonderen Umständen klinisch manifest wird. Bezüglich der Nebenwirkungen auf Hämostase und Gefäße stehen heute nicht mehr die Untersuchungen der Gerinnungsaktivität im Vordergrund, sondern gewebliche Reaktionen der Gefäßwand. In ihnen manifestiert sich eine Langzeitwirkung, deren Reversibilität eingeschränkt sein könnte.

Die Autoren von kasuistischen Mitteilungen über thromboembolische Komplikationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Einnahme von Ovulationshemmern nehmen zur Frage des Kausalzusammenhanges überwiegend positiv Stellung. Statistische Untersuchungen aus Großbritannien, Skandinavien und den USA gestatten es, eine relativ strenge Korrelation zwischen venösen Thrombosen, Lungenembolien und Cerebralverschlüssen zu errechnen. Dessen ungeachtet ist die Erwartungsletalität durch die Einnahme der Pille absolut gesehen gering, das Risiko einer tödlichen Komplikation, verursacht durch Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett,

etwa um das Fünfzehnfache größer. Es besteht also kein Anlaß, die hormonelle Kontrazeption als gefährlich zu bezeichnen. Differenzierte statistische Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß vermutlich eine kausale Beziehung vor allem mit der Quantität des Östrogen-Anteils in Kombinations- und Sequenzpräparaten, in zweiter Linie mit der Qualität des Gestagens und seiner "östrogenen Potenz" hergestellt werden kann. Es wird deshalb zur Zurückhaltung mit Präparaten, die besonders viel Östrogene enthalten, geraten."

11. Kapitel

Allergische Hauterkrankungen nach Einnahme von Ovulationshemmern

Schließlich fehlt es nicht an Mitteilungen, daß nach Einnahme von Ovulationshemmern ebensolche allergischen Intoleranzreaktionen auftreten können wie nach sehr vielen anderen Medikamenten. Jedoch sind nach den Zusammenstellungen von STRAUSS und POCHI (288) unter Berücksichtigung des sehr hohen Verbrauches von oralen Kontrazeptiva relativ wenige Frauen von dieser Form der Arzneimittel-Nebenwirkung betroffen. Neben auf allergischer Reaktionslage beruhenden Erkrankungen wie Asthma, vasomotorische Rhinitis, Migräne werden vor allem Unverträglichkeitsreaktionen der Haut wie allergische Ekzeme, Exantheme, Urticaria und Pruritus mit der Einnahme von Ovulationshemmern ursächlich in Verbindung gebracht.

a) Ekzeme

In einer Versuchsgruppe von insgesamt 100 Frauen, die CARRUTHERS mit oralen Kontrazeptiva behandelte, entwickelten 3 Patientinnen während der Medikation eine Neigung zu Ekzemen. Bei 2 von ihnen konnte eine Allergie gegen Norethisteronazetat als Ursache gefunden werden. Unter den Patientinnen einer Vergleichsgruppe, die Norethinodrel erhielten, kam es nicht zu allergischen Ekzemen (66).

E. MEARS hat bei ihren Patientinnen bemerkt, daß sich bestehende Beschwerden auf allergischer Grundlage unter der Einnahme von Ovulationshemmern verschlimmern können, so auch Ekzeme. In Einzelfällen sah die Autorin aber auch Besserungen (96).

FOX (142) bestätigt die Erfahrung von DOWIE, die sich ebenfalls auf ein Ekzem nach Ovulationshemmern bezieht, und berichtet über einen eigenen Fall, bei dem sich nach dreimonatiger Einnahme eines Östrogen-Gestagen-Präparates ein ausgedehntes ekzematöses Hautbild manifestierte.

b) Urticaria und Pruritus

Auf diese mögliche Form der Nebenwirkung von Ovulationshemmern weisen neben anderen Autoren auch JELINEK (147) und NEVINNY-STICKEL (211) hin. Rice-Wray sah bei einer Frau nach Einnahme von Anovlar (Norethisteronazetat + Äthinylöstradiol) neben Alopezie, verstärkter Gesichtshaarung, Schlaflosigkeit und Ödemen auch eine Urticaria (240). In einer anderen Untersuchungsreihe mit Norlutin und Ortho-Novum (Norethisteron + Mestranol) trat ebenfalls bei einigen Patientinnen während des ersten Einnahme-Zyklus eine flüchtige Urticaria auf, nach dem zweiten Einnahme-Zyklus jedoch wieder nicht mehr (241).

KLOSS (158) stieß in seinem Krankengut auf ein ähnliches Bild, möchte es jedoch nicht unmittelbar mit der vorausgegangenen

Medikation in Beziehung setzen.

Passagerer Juckreiz während antikonzeptioneller Therapie mit Etalontin (Norethisteronazetat + Äthinylöstradiol) findet bei KÖKER-HABERMANN Erwähnung: von 131 Frauen klagten 2 im ersten Behandlungsmonat über Hautjucken, das aber im nächsten Behandlungszyklus völlig wieder verschwand (160).

c) Exantheme

Allergische Exantheme als Reaktion auf die Einnahme von verschiedenen Ovulationshemmern werden von GÖTZ und REICHENBERGER beschrieben: "Einige jüngere Kranke wiesen plötzlich eruptive papulöse und papulo-pustulöse Effloreszenzen auf zart geröt^{et}er Haut im medialen Brust-Hals-Bereich auf, die sich in wenigen Tagen um das Doppelte bis Dreifache vermehrten und über handflächengroße Bezirke einnahmen. Durch antiphlogistische und desinfizierende Lokalbehandlung waren diese Veränderungen ebensowenig beeinflussbar wie durch milde Schälmaßnahmen. Auch durch Vitamin A konnte keine Besserung erzielt werden. Erst das Absetzen der Antibabypille führte zum Stillstand des Exanthems und zur Abheilung ohne jede weitere Lokalbehandlung. Versuchsweise verabfolgten wir zyklusgerecht bei einer 23-jährigen Patientin mehrere handelsübliche Präparate. Jedes Präparat löste die gleiche Symptomatik in gleicher Lokalisation aus. Die Läsionen traten spätestens

am 4. Tag der Einnahme wieder auf." (109)

d) Beobachtungen aus der Ambulanz der Dermatologischen

Universitätsklinik München

Bei der Prüfung des Krankengutes der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München von 1967 bis 1970 stoßen wir auf ein im Vergleich zu den bisher veröffentlichten Beobachtungen relativ häufiges allergisches Geschehen nach Einnahme von Ovulationshemmern. Allein 16 Fälle von Urticaria sind mit größter Wahrscheinlichkeit auf orale Kontrazeptiva zurückzuführen: 8 x ließ sich das Präparat Anovlar (Norethisteronazetat + Äthinylöstradiol) als auslösendes Agens eruieren (18), dabei verursachte es in 4 Fällen eine rezidivierende Urticaria; je einmal kam es nach Einnahme von Ovulen (Ethynodioldiazetat + Mestranol), Neo-novum (Angesteronazetat + Mestranol), Duoluton (Norgestrel + Äthinylöstradiol) und Etalontin (Norethisteronazetat + Äthinylöstradiol) zu urtikariellen Erscheinungen (19,20,21,22,23). Zwei Frauen mit Urticaria und Juckreiz gaben lediglich an, Antibabypillen eingenommen zu haben.⁽²³⁾ Das Präparat Aconcen (Chlormadinonazetat + Mestranol) löste zweimal bereits nach Einnahme von einer Tablette innerhalb von 12 Stunden eine akute Urticaria aus (24). 4 Patientinnen klagten während der Behandlung mit Eugynon über einen Juckreiz am ganzen Körper.⁽²⁵⁾ Eine Verschlechterung einer bestehenden allergischen Rhinitis war bei 2 Patientinnen Eugynon-bedingt.

12. Kapitel

Ovulationshemmer und verschiedene Dermatosen

Neben den bereits erwähnten etwas häufigeren Hautreaktionen wie Akne, Chloasma usw. kann die Einnahme von Ovulationshemmern möglicherweise vereinzelt auch andere Dermatosen hervorrufen bzw. beeinflussen.

Nachstehend wird ein Überblick gegeben über entsprechende dermatologische Krankheitsbilder, mit denen die Ovulationshemmer in Zusammenhang gebracht werden:

1. Herpes gestationis
2. Dermatitis herpetiformis Duhring
3. M. Recklinghausen
4. Erythema nodosum
5. Lupus erythematoses
6. Psoriasis
7. Fox-Fordyce'sche Krankheit
8. Purpura
9. Teleangiektasien
10. Lichtdermatosen

1. Herpes gestationis

Der Herpes gestationis ist eine bullöse Hautkrankheit, die feste Beziehung zur Gravidität hat: die herpetiformen Veränderungen stellen sich bei Graviden in der Frühschwangerschaft ein, bevorzugt befallen sind Bauch und Extremitäten. Nach der Entbindung heilt der Herpes gestationis ab, tritt jedoch bei der nächsten Schwangerschaft wieder auf. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist unbekannt, möglicherweise steht sie der Dermatitis herpetiformis Duhring nahe.

Es wurden nun Fälle von Herpes gestationis beobachtet, die mit ziemlicher Sicherheit durch die Einnahme von Ovulationshemmern ausgelöst worden waren.

So konnte bei 3 Patientinnen von MITCHELL (201), GORDON (113) und LYNCH (184), die schon einen oder mehrere Schübe von

Herpes gestationis während vorausgegangener Schwangerschaften erlebt hatten, das Wiederauftreten der blasigen Effloreszenzen durch verschiedene Typen von Ovulationshemmern hervorgerufen werden. Nach Absetzen der Medikation trat jeweils Besserung ein, während die Erkrankung bei Wiederbeginn der Tabletteneinnahme erneut aufflackerte.

Bei einer anderen Patientin trat 5 Tage nach dem Ende einer zweiten Schwangerschaft eine blasige Eruption auf, die auf orale Steroide nicht ansprach und erst aufhörte, als sechs Monate später die Ovulationshemmer abgesetzt wurden. Der hierüber berichtende Autor MORGAN (203) hält ähnliche Reaktionsvorgänge wie bei den vorher genannten Fällen für möglich.

RANNEBERG und HOLZMANN (235) erlebten bei einer Patientin mit chronisch rezidivierenden, zu Beginn der ersten Gravidität entstandenen, zyklusabhängigen Hautveränderungen nach Einnahme eines oralen Gestagens (Norethisteronazetat) eine bemerkenswert starke Exazerbation in einem nie vorhergesehenen Ausmaß mit quälendem Juckreiz. SHELLEY konnte bei einem ähnlichen Fall mit 20 mg p.o. Progesteron eine erneute Eruption der Hautveränderungen erzielen; andererseits weist dieser Autor auf das Abklingen der Dermatose nach Zufuhr von 3x0,5 Norethindrone (Norlutin)/ die hin. Nach Absetzen dieses Ovulationshemmers traten die Hauterscheinungen binnen 3 Tagen erneut auf (267).

Auch in einer Mitteilung von HOISCHEN und STEIGLEDER wird über eine Provokation nach p.e. Gabe von 20 mg Progesteron berichtet; ein entsprechender Therapieversuch mit dem Ovulationshemmer Etalontin (Northisteronazetat + Athinylöstradiol) war bei deren Patientin nur wenig überzeugend (135).

2. Dermatitis herpetiformis Duhring

Die Ätiologie dieser mit Juckreiz, Eosinophilie und polymorphen Hautveränderungen einhergehenden Krankheit ist ebenfalls unbekannt. Es setzt sich aber immer mehr die Meinung durch, daß es sich um eine klinisch typische allergische Hautreaktionsform auf polyätiologischer Grundlage handelt (45).

Der Literatur ist ein Hinweis auf die günstige Beeinflussung dieses Krankheitsbildes durch Ovulationshemmer zu entnehmen:

Bei einer Patientin, die nach der 2. und 3. Entbindung ausge-dehnte Hautveränderungen im Sinne einer Dermatitis herpetiformis Duhring hatte (histologisch: Erythema multiforme), konnte durch Verabreichung von Ovulationshemmern die Abheilung erzielt werden; nach Absetzen der Medikation kam es jedoch innerhalb weniger Tage zur Rezidiven (137).

3. Morbus Recklinghausen

Wir haben hier eine polysymptomatische Erkrankung vor uns, die mit Hauttumoren, milchkafeeefarbenen Pigmentflecken, Naevi verschiedenster Art, Hypertrichosis sacralis, Neurofibromen, sowie Veränderungen an Skeletsystem und Augenhintergrund und geistigen Störungen einhergeht. Heredität, familiäres Vorkommen und die Kombination mit anderen Entwicklungsstörungen sprechen für eine keimplasmatisch fixierte Störung.

Bei HORNEMANN (137) werden wir auf einen Fall aufmerksam gemacht, in dem die Einnahme von Ovulationshemmern einen Einfluß auf den Krankheitsverlauf hatte: "Eine Patientin mit Neurofibromatosis Recklinghausen (19jähriges Mädchen, seit der frühesten Kindheit an der linken Kopfseite knotig-knollige Veränderung, am Körperstamm eine Anzahl "Café-au-lait-Flecken" und kleiner Neurofibrome; auch Mutter an Morbus Recklinghausen leidend) nahm ein halbes Jahr lang Antikonzeptiva ein; dabei wurde eine deutliche Größenzunahme der Knoten an der linken Kopfpartie und am Körperstamm sowie Vermehrung der Hautflecken beobachtet." Auf welche Weise die Ovulationshemmer diesen Reaktionsmechanismus auslösen, ist nicht bekannt.

4. Erythema nodosum

Bei dieser Erkrankung bilden sich, häufig nach Prodromi wie Angina, Abgeschlagenheit, Fieber, Muskel- und Gelenksbeschwerden, akut symmetrisch an beiden Unterschenkelvorderseiten hellrote, erbsen- bis walnußgroße, unscharf begrenzte, entzündliche

Knoten mit teigig-derber Konsistenz, die auf Druck schmerzhaft sind. Tage später treten Farbveränderungen wie bei der Resorption von Hämatomen auf. Die Rückbildung erfolgt teilweise mit resistierenden Pigmentierungen oder auch Schuppungen, niemals aber kommt es zu Einschmelzungen. Befallen sein können auch Glutäen und Unterarme. Histologisch sind perivaskuläre, entzündlich-infiltrative Veränderungen in den Fettgewebssepten nachweisbar, jedoch keine tuberkuloiden Strukturen. Pathogenetisch vermutet man eine Sensibilisierung durch Streptokokkentoxin. Nodöse Erytheme mit gleichen allergisch-hyperergischen Reaktionsmechanismen können Folge intolierterter Arzneimittel sein; so sind sie nach Jod, Brom, Salicylaten, Antipyrin, Phenacetin, Sulfonamiden u.a. beobachtet worden.

Neuerdings hat man nodöse Erytheme auch nach Behandlung mit Ovulationshemmern gesehen: es liegen dazu verschiedene Berichte von MATZ (193), BADEN (31) und HOLCOMB (136) vor. BADEN konnte bei einer 21jährigen Frau als auslösendes Agens für ein Erythema nodosum das Präparat Ortho-Novum (Norethisteron + Mestranol) eruieren. Nach Absetzen des Präparates trat Abheilung ein. Die Patientin erlebte bei 2maliger eigenmächtiger Wiederaufnahme der Medikation zweimal ein sofortiges Wiederauf-flackern des Erythema nodosum. Bei einem Umsetzen auf das Präparat Oracon (Dimethisteron + Äthinylöstradiol) blieb sie erscheinungsfrei. Eine Patientin von HOLCOMB entwickelte während der Einnahme eines Ovulationshemmers mit Norethynodrel + Mestranol ein Erythema nodosum, tolerierte aber Äthinylidiazetat + Mestranol (Ovulen). Im Gegensatz zu diesen Autoren gibt HORNEMANN (137) einen Hinweis auf eine günstige Wirkung auf ein bestehendes Erythema nodosum.

5. Lupus erythematoses

Diese Krankheitsbezeichnung umfaßt mehrere verschiedene Krankheitsbilder, die wahrscheinlich ätio-pathogenetisch zusammengehören. Wegen ihrer unterschiedlichen Symptomatik, Verlauf und Prognose grenzt man heute die auf die Haut beschränkten Krankheitsformen als Lupus erythematoses integumentalis von den

durch systemische, viszerale Erscheinungen gekennzeichneten Krankheitsformen des Lupus erythematodes viszeralis ab, jedoch bestehen auch Übergänge zwischen diesen beiden Formen. Die Ätiologie ist noch weitgehend unbekannt, es wurden aber teilweise Veränderungen aufgefunden, die als Zeichen einer Autoimmunkrankheit zu deuten sind. Beim Lupus erythematodes viszeralis sprechen pathogenetisch neuere humorale Untersuchungen dafür, daß unter Bildung gammaglobulingebundener Autoantikörper ein Wirkungsmechanismus gegen mesenchymale Proteide zustande kommt (46).

Auf die Beschreibung des bekannten klinischen Bildes sei hier verzichtet, jedoch sei auf die humoralen Veränderungen wie Leukopenie, normo- bis hypochrome Anämie und Thrombopenie, erhöhte BSG, Hypalbuminämie bei Hypergammaglobulinämie hingewiesen, die zu thrombozytären Autoantikörpern, zu leukozytenagglutinierenden Antikörpern, zu einem positiven Coombs-Test und zu unspezifisch positiven luischen Seroreaktionen führen können, wahrscheinlich durch die an pathologische Gammaglobuline gebundenen Antikörper ausgelöst. Auch der Rheumafaktor kann nachweisbar sein.

Für die Diagnose ausschlaggebend ist aber vor allem das Vorkommen des sog. "LE-Phänomens": Gemeint ist hier die LE-Zelle, deren Entstehen BRAUN-FALCO und KEINING folgendermaßen erklären: "Es handelt sich um neutrophile Leukozyten, deren Kerne ganz an den Zellrand gedrückt erscheinen, während das Cytoplasma von einem homogenen basophilen Einschußkörper eingenommen wird. Die LE-Zellen sind das Endprodukt eines Phagozytosevorganges. Das sogenannte Rosettenphänomen ist eine Entwicklungsphase auf dem Wege zur LE-Zellenbildung. Hier findet man um freiliegendes Nukleoproteinmaterial, das wahrscheinlich Kernmaterial zerfallener mesenchymaler Zellen darstellt, vorwiegend neutrophile Leukozyten, die dieses Material phagozytieren und dadurch zu LE-Zellen werden. Das Rosettenphänomen wie auch die LE-Zellenbildung ist gebunden an das Vorhandensein aktiver neutrophiler Leukozyten, zellulären Nukleoproteinmaterials und des plasmatischen LE-Faktors, der an die Gammaglobulinfraktion gebunden ist. Der LE-Faktor leitet den Prozeß

der LE-Zellenbildung ein und ist auch in vitro wirksam. Es handelt sich um einen gegen Nukleoproteide gerichteten Autoantikörper, der zu einer enzymatischen Depolymerisierung von Kerneiw eißen führt. Die dadurch induzierte Zelldesintegration ist gefolgt von einer Ausstoßung des alterierten Kernmaterials, das von neutrophilen Leukozyten umschlossen (Rosettenphänomen) und phagozytiert (LE-Zelle) wird. Den antinukleären Faktor von Antikörpercharakter kann man auch immunhistochemisch nachweisen." (47)

Für uns, die wir ja den Einfluß der Ovulationshemmer im dermatologischen Bereich näher beleuchten wollen, ist von besonderem Interesse die Tatsache, daß neuerdings auch ein an Lupus erythematodes visceralis erinnerndes Syndrom beobachtet wurde, das Medikament - induziert ist. LE-Zellen und antinukleäre Faktoren sind nachweisbar, gelegentlich auch einige andere für viszeralen Lupus erythematodes typische Manifestationen. Wenn das betreffende Medikament, z.B. Hydralazin, bestimmte Anticonvulsiva, Procainamid, einige Sulfonamide, abgesetzt wird, verschwinden gewöhnlich die klinischen und immunologischen Symptome von selbst wieder. Zu derartigen Medikamenten scheinen auch die Ovulationshemmer zu gehören:

Bei 10 Frauen, die zwischen 6 und 36 Monaten Ovulationshemmer eingenommen hatten, wurde und zwar

Ortho-Novum (Norethisteron + Mestranol)

Enovid (Norethinodrel + Mestranol)

Ovulen (Äthinyldiazetat + Mestranol)

Estirona (Chlormadinonazetat + Mestranol) wurde

ein positiver LE-Zell-Test festgestellt. Anamnestisch fand sich bei keiner dieser Patientinnen ein Anhalt für Arthritis oder Tablettenüberempfindlichkeit. Nach Absetzen der Pille wurden die Tests innerhalb von 1-2 Monaten negativ. Zwei der Versuchspersonen reagierten auf die Wiederaufnahme der Medikation mit erneut positivem LE-Zell-Test. Die hämatologischen Veränderungen waren von Migräne, Arthritis und abdominellen Beschwerden begleitet (258). BOLE fand bei Patientinnen, die Ovulationshemmer nahmen, rheumatische Symptome, antinukleäre Antikörper im Serum und LE-Zellen (38). Nach seiner Meinung liegt eine Lupuserythe-

matodes-ähnliche-Tablettenüberempfindlichkeit oder das Sichtbarwerden einer latenten Kollagen-Störung vor.

Einer Veröffentlichung von PIMSTONE ist zu entnehmen, daß sich ein bestehender Lupus erythematodes nach Verabreichung von Ovulationshemmern auffallend verschlechterte. Bei Sistieren der kontrazeptiven Behandlung trat rasch Besserung ein (226).

6. Psoriasis

Die beide Geschlechter und jedes Lebensalter betreffende Psoriasis vulgaris ist eine der häufigsten und bedeutsamsten Hauterkrankungen.

Die wesentlichen funktionellen Störungen bei der Psoriasis vulgaris liegen in der in den Krankheitsherden bis zum 10fachen gesteigerten Epidermopoesis mit daraus resultierender starker Schuppenbildung und im pathologischen Verhornungsvorhang. Auch die epidermale Regeneration der Epidermis in klinisch nicht befallener Haut nach kontrollierter Schädigung ist bei Patienten mit Psoriasis vulgaris erhöht und verlängert. Hinzu kommen auffällige Veränderungen an den Kapillaren im Stratum papillare und eine Entzündung (48). Die Pathogenese der Psoriasis vulgaris ist bislang ungeklärt, eine genetische Basis ist jedoch sicher. Die stoffwechselmäßige Bereitschaft der Haut zur psoriatischen Reaktion wird einfach autosomal dominant vererbt mit einer Penetranz von 60% (49). Aus einer solchen latenten Psoriasis kann sich durch einige Faktoren wie ungünstige Klimabedingungen, interkurrente Infekte, speziell Tonsillitiden und grippale Infekte, aber auch starke Sonnenexposition, örtliche Traumen usw. eine manifeste Psoriasis entwickeln.

Ob zu diesen gewissermaßen als "Anlasser" wirkenden Faktoren auch die Einnahme von Ovulationshemmern gehört, erscheint sehr fraglich; doch soll der Vollständigkeit halber eine Mitteilung von E. MEARS weitergegeben werden, bei der nach Einnahme von Ovulationshemmern eine auffällige Verschlechterung einer bestehenden Psoriasis sichtbar wurde, nach Absetzen der Medikation jedoch wieder der ursprüngliche Zustand eintrat (196). Sollte die Einnahme von Ovulationshemmern tatsächlich einen derartigen

Einfluß auf die Psoriasis vulgaris haben, so ist es, gemessen an der relativen Häufigkeit dieser Erkrankung, verwunderlich, daß nicht mehr Hinweise darauf in der Literatur zu finden sind.

7. Fox-Fordyce'sche Krankheit

Wenn man die Beziehungen zwischen Hauterkrankungen und Ovulationshemmern bespricht, verdient auch der positive Einfluß dieser oralen Kontrazeptiva bei der Behandlung der Fox-Fordyce'schen Krankheit Erwähnung.

Bei diesem fast nur Frauen befallenden, streng auf Hautareale mit apokrinen Schweißdrüsen begrenzten und häufig mit Menstruationsstörungen einhergehenden Krankheitsbild scheinen hormonelle Funktionsstörungen zu einem Verschuß der Schweißdrüsenausführungsgänge am Ort des Durchtritts durch die Epidermis zu führen. Das so gestaute und durch die Drüsenendstücke ins Bindegewebe gepreßte Drüsensekret ruft entzündliche Reaktionen und Juckreiz hervor.

Da Spontanremissionen während der Schwangerschaft bekannt sind, lag der Versuch nahe, den Pseudo-Schwangerschafts-Effekt der Ovulationshemmer therapeutisch zu nutzen. BRAUN-FALCO spricht dabei von günstigen Ergebnissen (50); ähnliches wurde von HORNEMANN (137) veröffentlicht. KRONTHAL (162) erzielte bei zwei seiner Patientinnen mit Fox-Fordyce'scher Krankheit durch die Behandlung mit Enovid (Norethinodrel + Mestranol) eine deutliche Besserung der Beschwerden; der bestehende Juckreiz verschwand zufriedenstellend und die entzündlichen Veränderungen klangen ab; auch im histologischen Bild zeigte sich ein gutes Resultat. Hinweise für den günstigen Einfluß der Ovulationshemmer auf den Verlauf der Fox-Fordyce'schen Krankheit finden sich auch bei JELINEK (147).

8. Purpura

Eine Purpura liegt vor, wenn größere Hautgebiete von punktförmigen oder kleinfleckigen, zumeist oberflächlichen Blutausschlägen

tritten übersät sind. Pathogenetisch verantwortlich zu machen sind Störungen der Thrombozytenzahl und Thrombozytenfunktion, Störungen der Blutgerinnung und Gefäßschädigungen. Auch Medikamente können Formen von Purpura verursachen: so kann es zu thrombopenischer Purpura kommen nach Behandlung mit Sulfo-
namiden, Barbituraten, Salizylaten, Chinin, Goldpräparaten usw., zu hämorrhagischen Kontaktdermatiden^{ti} nach Sulfonamiden in Puderform, zu Hämorrhagien vom Typ der Purpura senilis nach langfristiger Glukokortikoid-Therapie, zu Schamberg'scher Krankheit nach Karbamidhaltigen Medikamenten. Auch nach Einnahme von Ovulationshemmern sind Fälle von Purpura bekannt geworden: eine Patientin von SCHMIDT (259) und zwei Patientinnen von JELINEK (147) entwickelten während der Behandlung mit Ovulationshemmern ein von den Autoren als Purpura bezeichnetes Krankheitsbild, das nach Absetzen der "Pille" schnell abklang. Möglicherweise ist die Reaktion dieser Frauen auf die "Pille" aber auch als Vasculitis allergica zu deuten. Dagegen werden die Ovulationshemmer bei der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura, die durch Menorrhagien kompliziert ist, mit gutem Erfolg zur Verminderung und Regulation der menstruellen Blutung eingesetzt (173, 154).

9. Teleangiektasien

Teleangiektasien nennt man feine, blutrote Gefäßreiser, die durch die Haut hindurchschimmern; histologisch liegt eine Erweiterung der feinen Gefäße des papillären Gefäßplexus, besonders in den venösen Abschnitten vor.

Sie entstehen symptomatisch als Zeichen chronischer Licht- und Witterungsexposition, im Bereich von in Atrophie oder Sklerosierung endenden Dermatosen, bei erworbenen oder kongenitalen poikilodermatischen Zuständen, an frostgeschädigten Extremitäten oder essentiell ohne nachweisbare Ursache. Angeboren kommen sie vor als Naevus teleangiectaticus oder beim Bloom-Syndrom. Ferner können sich Teleangiektasien auf dem Boden innerer Krankheiten (z.B. bei der Leberzirrhose im Gesicht und oberen Brustbereich), beim Morbus Osler und beim Teleangiektasien-

Ataxie-Syndrom entwickeln. Außerdem muß man mit der Ausbildung von Teleangiektasien als irreversible Nebenwirkung ständiger Anwendung von Korti-Koid-Externa rechnen (68). Häufig kann man Teleangiektasien, oft zusammen mit Spider-Naevi, auch bei Frauen in der Schwangerschaft sehen.

Neuerdings liegen Mitteilungen vor, daß dies ebenfalls bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, der Fall ist (161). Nach Beobachtungen von JELINEK (147) treten die Teleangiektasien bei diesen Patientinnen in dem Hauptgebiet auf, welches dem Verlauf der oberen Hohlvene entspricht - also Gesicht, Nacken, Brust - und werden möglicherweise durch hohen Östrogengehalt verursacht.

Bei einer Patientin von FARNEY (95) trat während der Behandlung mit Ovulationshemmern sogar eine bioptisch gesicherte Angiomatose des Gesichts auf, die nach Absetzen der Pille wieder verschwand.

10. Lichtdermatosen

Unter Lichtdermatosen versteht man Hautkrankheiten, für die das Licht, speziell das Sonnenlicht, den entscheidenden ätiologischen Faktor darstellt und bei denen die Hautveränderungen nur an lichtexponierten Hautarealen auftreten. Ihrer Entstehung liegen entweder überstarke Lichtintensitäten oder eine pathologische Lichtempfindlichkeit zu Grunde.

Eine derart pathologische Steigerung der Lichtempfindlichkeit kann in seltenen Fällen durch die Einnahme von Ovulationshemmern verursacht werden (79). ERICKSON und PETERKA berichten vom Auftreten einer Lichtdermatitis, ähnlich einer polymorphen Licht-Eruption, als Behandlungsfolge bei verschiedenen Typen von Ovulationshemmern. Bei Unterbrechung der Medikation gingen die Hauterscheinungen rasch zurück, wurden jedoch bei erneuter Anwendung der Pille sofort wieder manifest.(93)

III. Teil

13. Kapitel

Diskussion

1. Hautveränderungen in der Gravidität

Da die Ovulationshemmer hormonell gesehen den Organismus in den Zustand der Schwangerschaft versetzen, ist es verständlich, daß ihre Wirkung auf die Haut zum Teil den Veränderungen entspricht, die sich während einer Schwangerschaft in diesem Organ abspielen:

In der Gravidität laufen im Organismus unter hormonaler Steuerung zahlreiche Umbauvorgänge ab, die auch das Hautorgan, namentlich die Lederhaut und das Unterhautfettgewebe betreffen. Aber auch an und in der Oberhaut machen sich Veränderungen bemerkbar, z.B. als Pigmentierungen. Deren Ursache liegt in einer gesteigerten melanotropen Funktion der Hypophyse, die in der Schwangerschaft verschiedene Hormone vermehrt ausschüttet. Die Schwangerschaftshormone stimulieren die Melanoblasten, daraus resultiert eine physiologische, gesteigerte Melaninproduktion an jenen Stellen, die ohnehin besonders zur Pigmentierung neigen (Gesicht, Achselhöhlen, Warzenvorhöfe, Nabel, Linea alba, äußere Geschlechtsorgane, Damm, Umgebung des Afters); aber auch das nicht physiologische Chloasma uterinum kann durch diese Stimulation ausgelöst werden (212).

Die Veränderungen der Hautanhangsgebilde sind während der Schwangerschaft unterschiedlich ausgeprägt; besonders häufig sind lokale Hypertrichosen am Bauch und im Gesicht, die Finger- und Zehennägel wachsen rascher, die Sekretionstätigkeit der Schweißdrüsen nimmt zu, während die Sekretion der Talgdrüsen eher absinkt.

Der im Bereich des Bindegewebes stattfindende Umbau wird am Hautorgan besonders in den Striae cutis distensae deutlich, wobei neben erblichen und konstitutionellen Faktoren vor allem auch

die endokrine Situation (erhöhte Funktionsleistung der Nebennierenrinde) eine Rolle spielt.

Parallel mit dem Umbau im Bindegewebe wird auch der Wasserhaushalt verändert. Die Durchlässigkeit der Kapillarwandungen wird erhöht, Punktblutungen können auftreten, eine Varicosis kann manifest werden. Die Varizen sind vor allem im Bereich der Vena saphena magna, an der Vulva und am After lokalisiert. Hierbei können sich Komplikationen entwickeln, die mit der Zahl der Schwangerschaften zunehmen: Ekzema cruris, Thrombophlebitis superficialis, Phlebothrombosis profunda, Ulcus cruris.

Der Labilität der feinen Hautgefäße während der Gravidität sind die in dieser Zeit häufiger auftretenden Erytheme zuzuschreiben.

Schwangerschaftsurticaria und Schwangerschaftspruritus haben ihre Ursache häufig in der Schwangerschaft selbst, sind vielfach Begleiterscheinungen einer Gestose.

Im Laufe einer Schwangerschaft wird das Hautorgan sowohl gegen Pilze wie auch gegen Bakterien, insbesondere Eitererreger, anfälliger. Daher findet man vielfach Follikulitiden, rezidivierende Furunkel, gelegentlich auch ekthymaartige Reaktionen oder eine Pyoderma vegetans et exulcerans.

Eine bestehende Akne bessert sich in den meisten Fällen, aber auch Verschlimmerungen wurden immer wieder beobachtet. Was für die Akne gilt, trifft auch auf eine Reihe anderer Dermatosen wie z.B. die Psoriasis vulgaris zu. Sie kann während einer Gravidität zum erstenmal manifest werden, annähernd gleich häufig verschwindet sie aber auch während der Schwangerschaft. Auch die Neurofibromatosis Recklinghausen erfährt durch Schwangerschaft mitunter eine auslösende oder zumindest verschlimmernde Beeinflussung (114).

Ob die Impetigo herpetiformis eine besondere Verlaufsform einer Psoriasis pustulosa oder aber ein selbständiges Leiden darstellt, ist umstritten; nach der heute überwiegend anerkannten Auffassung (212) handelt es sich um eine Psoriasis pustulosa; die Ursache der gesteigerten Exsudation ist mit den besonderen

Bedingungen der Gravidität zu erklären. Diese schwere, eventuell letal endende Krankheit kann eine Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung sein.

Ahnlich wie man in der Impetigo herpetiformis eine besondere Verlaufsform einer Psoriasis ^{pustulosa} ~~vulgaris~~ erblickt, kann man den Herpes gestationis als eine Variante der Dermatitis herpetiformis Duhring betrachten, die gewisse morphologische Eigenheiten aufweist. Der Herpes gestationis kommt selten vor; es ist keineswegs so, daß jede Kranke mit einer Dermatitis herpetiformis Duhring während einer oder gar jeder Schwangerschaft einen Schub erleidet (212). Eine Fruchtschädigung ist nicht zu befürchten. [Auch die gutartigen und bösartigen Geschwülste sind zum Teil schwangerschaftsbedingten Veränderungen unterworfen. So vermehren sich echte Fibrome während der Gravidität auffallend; Naevi aranei werden, den Umbauprozessen im Mesenchym folgend, häufiger; auch kapilläre Hämangiome können sich während der Schwangerschaft vergrößern oder ausnahmsweise auch erstmals manifestieren; Naevuszellnaevi können sowohl an Zahl als auch an Pigmentgehalt zunehmen; eine Melanosis circumscripta praeblastomatosa kann rascher als sonst in ein Melanom übergehen; auch Metastasierungen verlaufen unter dem Einfluß einer Schwangerschaft im allgemeinen außerordentlich schnell.

2. Entsprechend diesen Schwangerschaftsveränderungen der Haut treten als dermatologische Nebenwirkungen von Ovulationshemmern vor allem ähnliche Zustandsbilder wie in der Gravidität auf:

a) Besonders häufig kommt es während der Behandlung mit Ovulationshemmern zu chloasmaartigen Hyperpigmentierungen im Gesicht, wobei starke Sonnenexposition und ein während einer früheren Schwangerschaft aufgetretenes Chloasma gravidarum für das Entstehen begünstigend sind. Auslösender Faktor ist dabei nicht so sehr die Tatsache der Ovulationshemmung sondern die im einzelnen nicht ganz geklärte melanozytenstimulierende Eigenschaft der in diesen Medikamenten enthaltenen Östrogene und Gestagene. Die Östrogene wirken möglicherweise lokal und direkt auf die Melanozyten ein, außerdem wird ihnen eine zentrale Stimulierung

der MSH-Bildung zugeschrieben (147). Bestätigend für diese Vermutung ist u.a. das Auftreten von Chloasma bei Männern, die wegen eines Prostatakarzinoms mit Östrogenen behandelt werden und bei Frauen in der Menopause, denen Östrogene zugeführt werden (145,64,147). Der genaue Angriffspunkt der Gestagene bei der vermehrten Pigmentbildung ist nicht bekannt; es wird für möglich gehalten, daß sie für die Ausbreitung des vermehrt gebildeten Melanins verantwortlich sind (64,147). Das Zusammenspiel der Östrogene und Gestagene, wie es mit den ovulationshemmenden Kombinationspräparaten induziert wird, scheint noch eine zusätzliche Steigerung der einzelnen Stimulierungseffekte auf die Melanozyten zu bedeuten (14).

Bei der Entstehung eines Chloasmas während der Applikation von Ovulationshemmern spielt wohl auch die individuelle Disposition eine Rolle; denn Frauen, die auch während vorausgegangener Schwangerschaften an Chloasma litten, sind besonders häufig von dieser Nebenwirkung der "Pille" betroffen (237,147).

Die oft beobachtete Verstärkung des Chloasmas bei Sonnenexposition hat ihren Grund in der stimulierenden Wirkung des Lichtes von $2\ 900\ \text{\AA}$ - bis $4\ 000\ \text{\AA}$ auf die Aktivität der Melanozyten (223,66,234,237). Vielleicht spielen auch lichtsensibilisierende Faktoren wie bei der Melanosis Riehl oder beim Vasculinoderm eine Rolle.

Eine Erklärung dafür, daß das medikamentös bedingte Chloasma geringere Rückbildungstendenz zeigt als das Schwangerschaftschloasma müssen zukünftige Untersuchungen bringen; auch die Bedeutung der Einnahmedauer bedarf noch der Überprüfung.

Als Therapie bei chloasmaartigen Hyperpigmentierungen während der Einnahme von Ovulationshemmern und als Prophylaxe bei anamnestisch vorbelasteten Frauen empfiehlt sich also, wenn nicht überhaupt ein anderer Weg der Kontrazeption gewählt wird, Präparate mit möglichst geringem Gehalt an Östrogenen und Gestagenen und vor allem möglichst geringen östrogenen und gestagenen Potenzen der Hormone anzuwenden. Das bedeutet für die Praxis: bei chloasmagefährdeten Frauen sind Ovulationshemmer zu verordnen, die als Östrogen Mestranol enthalten (Östrogene Potenz 1 gegenüber Äthinylöstradiol 1,7) und als Gestagen

Norethisteron (gestagene Potenz 1,3) oder Megestrolazetat (gestagene Potenz 2,0 gegenüber Äthinodioldiazetat 20,0 oder D-Norgestrel 80,0), z.B. also das Handelspräparat "Ortho-novum" (2 mg Norethisteron + 0,1 mg Mestranol pro Tablette). Zusätzlich ist eine Lichtexposition möglichst zu vermeiden; die tägliche Einnahme der "Pille" sollte zudem stets am Abend erfolgen, um die im Blut zirkulierende Hormonmenge während der lichtexponierenden Tagesstunden zu verringern.

Die Fälle von chloasmaartigen Hyperpigmentierungen bei Frauen, welche Ovulationshemmer einnehmen, die in der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München beobachtet wurden, bestätigen das Vorhandensein prädisponierender und begünstigender Faktoren wie vorausgegangenes Chloasma gravidarum und Lichtexposition bei der Entstehung dieser "pseudo-mask of pregnancy" (4). Nur bei einer der Patientinnen, die schon eine oder mehrere Schwangerschaften durchgemacht hatten, traten die fleckigen, schmutzig-bräunlichen Hyperpigmentierungen an Schläfen, Kinn und Mundwinkeln nach ihren Angaben erstmalig nach 3monatiger Einnahme von Eugynon (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol) auf, die anderen Frauen hatten auch während der vorausgegangenen Schwangerschaften an mehr oder weniger stark ausgeprägtem Chloasma gelitten. Eine Frau hatte vor ihrer ersten Schwangerschaft unter Anovlar ein leichtes Chloasma entwickelt, das auch nach Unterbrechung der Medikation wegen Kinderwunsch und in der nachfolgenden Schwangerschaft unverändert bestehen blieb, bei der Wiederaufnahme der antikonzeptiven Therapie mit Anovlar (4 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg Äthinylöstradiol) nach dem Partus aber eine deutliche Verstärkung erfuhr. Eine ähnliche Verschlechterung bereits seit der Schwangerschaft bestehender bräunlicher Flecken im Gesicht wurde von 2 weiteren Frauen kurz nach Beginn der Einnahme von Ovulationshemmern bemerkt. Eine leichte Verstärkung der unter Ovulationshemmer-Einnahme entstandenen Hyperpigmentierungen im Gesicht wurde von mehreren Frauen während der Sommermonate angegeben; am eindrucksvollsten stellte sich der Einfluß des Sonnenlichtes auf das Entstehen von Ovulationshemmer-bedingtem Chloasma bei einer Patientin dar, die während einer 2jährigen Behandlung mit Eugynon völlig erscheinungsfrei geblieben war,

nach einem Skiurlaub im Frühjahr aber ausgeprägte fleckige Hyperpigmentierungen an Stirn und Wangen bekam, wobei eine Mitwirkung lichtsensibilisierender Kosmetika mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Ähnliche Hinweise auf die Wirkung der Lichtexposition bietet der Fall einer 26jährigen Frau, deren seit 1 Jahr unter Einnahme von Eugynon bestehendes Chloasma auch nach Absetzen des Ovulationshemmers noch eine deutliche Verstärkung nach Sonnenbestrahlung erfuhr. Die Zeiträume zwischen Ersteinnahme der "Pille" und Auftreten des Chloasmas sind bei den einzelnen Patientinnen so verschieden, daß sich keine eindeutigen Schlüsse auf die Bedeutung der Einnahmedauer von Ovulationshemmern für die Entstehung chloasmaartiger Hyperpigmentierungen ziehen lassen.

Das Auftreten von Chloasma bei den Patientinnen der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München unter Verwendung der verschiedensten Präparate wie Etalontin (2,5 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg Äthinylöstradiol), Lyndiol (2, 5 mg Lynestrenol + 0,075 mg Mestranol), Eugynon (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol), Anovlar (4 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg Äthinylöstradiol), Aconcen (3 mg Chlormadinonazetat + 0,1 mg Mestranol), Estirona (2 mg Chlormadinonazetat + 0,08 mg Mestranol) und Ortho-novum (2 mg Norethisteron + 0,1 mg Mestranol) spricht für die Annahme, daß die Zusammensetzung der Ovulationshemmer und besonders die androgene und antiandrogene Eigenschaft der einzelnen Gestagene für die Entstehung eines Chloasmas nicht eine solche Rolle spielt wie etwa bei der Akne. Ob die Quantität der Östrogene in dem einzelnen Ovulationshemmer eine derart überwiegende Rolle spielt, daß etwa Präparate mit viel Östrogen eher chloasma-auslösend wirken als solche mit wenig Östrogen, kann hier nicht sicher beurteilt werden; in den angewendeten Präparaten schwankte die Östrogendosis zwischen 0,05 mg Äthinylöstradiol und 0,1 mg Mestranol (wobei 0,05 mg Äthinylöstradiol 0,075 mg Mestranol entspricht), ein gehäuftes Auftreten von Chloasma unter der höheren Östrogendosis läßt sich aus dem Patientengut der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München nicht ableiten; aber es

handelt sich hier ja auch nicht um gezielte Vergleichsuntersuchungen sondern um ein zufällig durch die gleiche Manifestation von Ovulationshemmer-Nebenwirkung und nicht wegen Verwendung eines bestimmten Präparates zusammengestelltes Patientengut. Für die Patientinnen jedenfalls, die unter Einnahme wechselnder Präparate mit unterschiedlichem Östrogengehalt jedesmal dieselbe Pigmentierungsneigung zeigten, scheint sich der Unterschied zwischen 0,05 mg Äthinylöstradiol und 0,1 mg Mestranol nicht entscheidend auszuwirken.

b) Diffuser Haarausfall als Ausdruck einer Störung der physiologischen Wachstumsvorgänge in den Haarfollikeln kann durch sehr viele verschiedenartige Einwirkungen und auf Grund unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen zustande kommen. So können hormonelle Einflüsse wie in der Schwangerschaft und hormonelle Umstellungen wie post partum oder in der Menopause die Ursache für ein vermehrtes, synchrones Eintreten wachsender Haare in das Ruhestadium mit nachfolgendem vermehrten Ausfallen von Kolbenhaaren sein. Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß während der Einnahme von Ovulationshemmern ebenfalls derartige Einflüsse bedeutsam werden. Zwar üben die Ovulationshemmer je nach vorliegender Wachstumssituation eine später noch zu diskutierende unterschiedliche Wirkung auf das Haarwachstum aus und können bei primär normalem Haarwachstumsverhältnissen die Haarfollikel auch völlig unbeeinflussen, doch in der Mehrzahl der Fälle kommt es während der Hormontherapie zu deutlichen Verschiebungen der prozentualen Anteile anagener und telogener Haare im Sinne einer Erhöhung der Telo-genraten, die aber nur temporär ist. Zu diesem zeitweilig vermehrten Eintreten wachsender Haare in die Ruhephase kommt es auf zwei Wegen: hormonelle Steuerungsmechanismen greifen so in den zeitlichen Ablauf der einzelnen Phasen des normalen Haarzyklus ein, daß eine Verkürzung der Anagenphase die Folge ist; außerdem ist eine leicht "hormonell-toxische" Wirkung mit geringradiger dysenzymotischer Schädigung aktiver Haarmatrices möglich, worauf sich die Haarfollikel durch Eintritt in das schädigungsempfindliche Telogenstadium einer weiteren Schädigung entziehen.

Seiner Ursache und seinem Verlauf nach gehört der durch Ovulationshemmer ausgelöste diffuse Haarausfall zum akuten Effluvium vom Spättyp: die Einnahme der "Pille" stellt eine akute Einwirkung mit geringgradiger Schädigung dar, worauf viele Haare vorzeitig ins Telogen eintreten, und da dieser Phasenwechsel ein zeitfordernder Prozeß ist, tritt der Haarausfall - bezogen auf den Zeitpunkt der Schädigung - verspätet auf. Meistens handelt es sich um einen vorübergehenden Effekt, in der Literatur wird überwiegend bestätigt, daß im Haarwurzelsstatus vor und 6 Monate nach Gabe von Ovulationshemmern keine wesentlichen Unterschiede bestehen (312,180). Wie sich dieses Gleichgewicht wieder einstellt, ist im Einzelnen noch nicht bekannt. Einen insgesamt ähnlichen Eindruck von der Wirkung der Ovulationshemmer auf das Wachstum der Kopfhaare wie aus der Literatur (312, 180, 137, 109, 272, 196) gewinnt man aus den Beobachtungen der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München:

Dort wurden von 1967 bis 1970 38 Frauen behandelt, bei denen ein mehr oder minder ausgeprägter diffuser Haarausfall zeitlich mit der Einnahme von Ovulationshemmern zusammenfiel. Der spezielle Einfluß eines bestimmten Präparates war dabei nicht zu erkennen, verwendet wurden Eugynon (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg ÄthinyLöstradiol), Estirona (2 mg Chlormadinonazetat + 0,08 mg Mestranol), Lyndiol (2,5 mg Lynestrenol + 0,075 mg Mestranol), Aconcen (3 mg Gestafortin + 0,1 mg Mestranol), Ortho-novum (2 mg Norethisteron + 0,1 mg Mestranol), Anovlar (4 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg ÄthinyLöstradiol) und Etalontin (2,5 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg ÄthinyLöstradiol). In den meisten Fällen war nach genauer anamnestischer Befragung und zusätzlichen Untersuchungen zum Ausschluß anderer Erkrankungen auch ein ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Ovulationshemmern anzunehmen. Eine Patientin, die gleichzeitig mit der diffusen Alopezie des Kopfes eine stärkere Behaarung der Beine und einen männlichen Typ der Genitalbehaarung entwickelte, wurde einer endokrinologischen Durchuntersuchung zugeführt. Der klinischen Verlaufsform nach dürfte es sich bei den hier erfaßten Patientinnen um diffuse Effluvien vom Spättyp handeln,

die erst nach einer gewissen, im Einzelfall zwischen 1 Monat und 3 1/2 Jahren schwankenden Einnahmedauer auftraten. Das Ausmaß der Einwirkung der Ovulationshemmer war im einzelnen schwer abzuschätzen. Abgesehen davon, daß die Angaben über die Stärke des Haarausfalls sehr von der Eigenbeobachtung der Patientinnen und der Bedeutung, die sie dem Haarausfall beimaßen, abhingen, kamen sie ja erst bei bestehender Alopezie zur Beratung, so daß natürlich keine Beurteilung der Ausgangssituation des Haarwachstums möglich war. Von einigen wenigen Fällen abgesehen aber war der geklagte Haarausfall nicht gravierend, die Telogenrate im Haarwurzelstatus war zwar häufig leicht bis mäßig erhöht, jedoch nie in dem Maße, daß die Ovulationshemmer abgesetzt werden mußten. Bei 5 anderen Frauen, die über verschieden lange Zeiträume Ovulen bzw. Aconcen, Estirona, Eugynon eingenommen hatten, zeigte sich nicht nur, daß die Ovulationshemmer einen Einfluß auf das Haarwachstum ausüben, sondern auch an der Reaktion des Haarwachstums wurde deutlich, daß die Ovulationshemmer den Organismus in den Zustand der "Scheinschwangerschaft" versetzen; diese Patientinnen entwickelten nämlich nach Absetzen der Ovulationshemmer ein temporäres diffuses Effluvium, das dem durch die hormonale Umstellung post partum entstehenden, bekannten "Effluvium post partum" entsprechen dürfte.

Auf den in der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München beobachteten Fall einer Alopezia areata während gleichzeitiger Behandlung mit Eugynon soll nicht näher eingegangen werden, da die Zusammenhänge ungeklärt blieben. Eine Patientin, bei der während der Hormontherapie auch Wimpern, Brauen und Pubes vom Haarausfall betroffen waren, blieb ein Einzelfall und entzog sich der weiteren Beobachtung.

Über den Verlauf der einzelnen Haarausfälle sind den zur Verfügung stehenden sehr kurz gefaßten Unterlagen keine Angaben zu entnehmen, die allgemeine Schlußfolgerungen zulassen, zumal sich viele Patientinnen nach einmaliger Vorstellung weiterer Beobachtung entziehen.

c) Da die Akne auf dem Boden einer Seborrhoe durch eine Störung

der Talgdrüsenfunktion entsteht, unterliegt sie auch den hormonellen Steuerungsmechanismen, die zu einer Vergrößerung der Talgdrüsen und einer Vermehrung der Talgsekretion führen. Eine Stimulierung der mitotischen Aktivität der Talgdrüsenzellen und ihrer Größenzunahme geschieht überwiegend durch Androgene und androgenwirksame Substanzen (256, 257, 263, 261), wie aus folgenden Tatsachen deutlich wird: erstes Auftreten von Akne in der Pubertät; Fehlen der Akne bei Greisen und Kastraten, kann sich aber nach Androgenzufuhr bei ihnen entwickeln; Abfallen der Talgproduktion nach bilateraler Orchiektomie wegen Prostatakarzinoms; Akne bei virilisierenden Tumoren der Ovarien und Nebennierenrinde; Akne bei Frauen, die längere Zeit mit Testosteron behandelt wurden; Akne beim Cushing-Syndrom und nach ACTH- oder Kortikoidbehandlung (ACTH regt die Absonderung von Androgenen und Kortisol aus der Nebennierenrinde an) usw. Die Reaktion am Erfolgsorgan Talgdrüse auf einen androgenen Reiz hängt neben der biologischen Aktivität des Androgens und seiner Dosierung auch mit von der individuellen Ansprechbarkeit der Talgdrüsen ab (197). Bei den androgen-wirksamen anabolen Steroiden ist klinischer Erfahrung nach auch die Applikationsdauer von Bedeutung: die androgene Wirkungskomponente eines Anabolikums kommt bei protahierter Verabreichung stärker zum Ausdruck als bei kurzfristiger Anwendung (163). Des weiteren bleibt die mögliche Umwandlung verschiedener Steroidhormone im intermediären Stoffwechsel in Androgene zu berücksichtigen.

Eine gewisse androgene Wirksamkeit ist auch manchen Gestagenen wie dem Äthinylnortestosteron eigen, die damit Bedeutung für das Entstehen von Seborrhoe und Akne gewinnen. Es wäre denkbar, daß viele oder alle Derivate des 19-Nor-Testosterons diese androgene Eigenschaft besitzen. Aus dieser Annahme ergeben sich wichtige Schlußfolgerungen, vielleicht sogar eine Erklärung für das häufiger beobachtete Auftreten einer Akne während einer Behandlung mit Ovulationshemmenden Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten; denn die 19-Nor-Testosteron-Derivate stellen einen großen Anteil der in den gebräuchlichen Ovulationshemmern enthaltenen Gestagene. Ist ihre androgene Potenz auch gering,

so kann möglicherweise doch länger dauernde Applikation bei entsprechender Disposition und vielleicht im Zusammenhang mit anderen Faktoren das Entstehen einer Akne begünstigen.

Diese Annahme wird durch die Erfahrungen, die in der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München von 1967 bis 1970 beim Auftreten von Akne nach Einnahme von Ovulationshemmern gesammelt werden konnten, zwar nicht bewiesen, aber doch unterstützt: Bei den 32 Frauen, die nach einer zwischen 3 Monaten und 2 Jahren schwankenden Einnahmedauer von Ovulationshemmern eine Akne entwickelten, war in 19 Fällen das verwendete Präparat festzustellen. Von diesen 19 Patientinnen hatten 14 das Präparat Eugynon (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol), 3 das Präparat Anovlar (4 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg Äthinylöstradiol) und 2 das Präparat Aconcen (3 mg Gestafortin + 0,1 mg Mestranol) verwendet, also mit überwiegender Mehrheit Präparate, deren Gestagenanteil aus der Reihe der 19-Nor-Testosteron-Derivate stammt. Von 13 Patientinnen, die über eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Akne während der Behandlung mit Ovulationshemmern klagten, hatten 4 Eugynon (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol), 2 Lyndiol (2,5 mg Lynestrenol + 0,075 mg Mestranol) und je 1 Patientin Estirona (2 mg Chlormadinonazetat + 0,08 mg Mestranol), Anovlar (4 mg Norethisteronazetat + 0,05 mg Äthinylöstradiol), Aconcen (3 mg Gestafortin + 0,1 mg Mestranol) und Duoluton (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol) eingenommen, wobei also wiederum die Präparate mit Abstand überwiegen, deren Gestagenanteil ein 19-Nor-Testosteron-Derivat ist.

Bei der Mehrzahl der 45 Frauen, die in der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München wegen Entstehung oder Verschlechterung einer Akne während der Einnahme von Ovulationshemmern in Behandlung waren, konnte also die Mitwirkung eines Gestagens aus der 19-Nor-Testosteron-Reihe nachgewiesen werden.

Daß während der Applikation von Ovulationshemmern, die 19-Nor-Testosteron-Derivate enthalten, mitunter auch Besserungen einer bestehenden Akne erzielt werden, widerspricht dem bisher Gesagten nicht, sondern betont noch einmal das Zusammenspiel

vieler Faktoren beim Krankheitsbild Akne: androgene Stimulierung der Talgdrüsen, individuelle Ansprechbarkeit, östrogene Hemmung der Talgdrüsen, über die an anderer Stelle berichtet wird.

d) Die in der Literatur mehrfach beschriebenen und auch bei Patientinnen der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München beobachteten Intoleranzreaktionen der Haut wie Ekzem (196, 66), Exanthem (109), Urticaria (211, 240, 241, 158) oder auch Pruritus als alleiniges Unverträglichkeitssymptom (159) nach Einnahme von Ovulationshemmern sind wohl Zeichen einer individuellen Überempfindlichkeit im Sinne einer Arzneimittelallergie; die synthetischen Östrogene und Gestagene in diesen Medikamenten scheinen bei entsprechender Disposition als Antigene zu wirken. Hormonell-toxische Wirkungsmechanismen der Ovulationshemmer scheinen wegen der relativ geringen Mengen von Östrogenen und Gestagenen in den handelsüblichen Präparaten bei derartigen Intoleranzreaktionen der Haut nicht maßgeblich zu sein. Es bestehen auch keine Parallelen zu den echten Schwangerschaftsexanthenen oder der Schwangerschaftsurticaria und dem Schwangerschaftspruritus, die als Begleiterscheinungen einer Gestose auf dem Boden einer durch die Schwangerschaftsbelastung entstandenen Stoffwechselstörung aufzufassen sind (212). Bei den Patientinnen der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München wurden allergische Hautreaktionen nach Einnahme der verschiedensten Ovulationshemmer relativ häufig diagnostiziert. In den meisten Fällen trat dabei eine mehr oder wenige intensive Urticaria mit Quaddelbildung und Juckreiz auf, die nach nicht allzu langer Einnahmedauer des betreffenden Medikaments akut begann und wieder abklang, doch litten auch einige Patientinnen an chronisch-intermittierender Urticaria. Eine Abhängigkeit dieser allergischen Reaktionen von der Einnahme eines bestimmten, vielleicht besonders antigenwirksamen Präparates ließ sich dabei nicht nachweisen. Die Ovulationshemmer können also, wie fast alle Medikamente, unter Umständen sensibilisierend wirken.

e) Während die bisher erörterten Nebenwirkungen der Ovulationshemmer zwar von den betroffenen Frauen als recht unangenehm und störend empfunden werden, aber zum größten Teil doch harmloser Natur sind, sind den Ovulationshemmern im Bereich ihrer Wirkung auf das Gefäßsystem schwerwiegende thromboembolische Komplikationen und sogar Todesfälle angelastet worden (150, 253, 144, 191), und die hormonelle Kontrazeption wurde als gefährlich bezeichnet (150, 300, 143). Dafür besteht jedoch bei gesunden Frauen kein Anlaß, denn eingehende Untersuchungen haben bewiesen, daß die Häufigkeit gefährlicher thromboembolischer Nebenwirkungen bei 0,002% liegt, also um das 25-fache niedriger als die mit Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett verbundenen Risiken (82). Anders liegen die Dinge aber bei Frauen, die auf Grund von durchgemachten tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien, thromboembolischen Ereignissen in Zusammenhang mit Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett oder Operationen und auf Grund von Blutkrankheiten mit erhöhtem Thromboserisiko ohnehin schon mit einem erhöhten Thrombo-Embolie-Risiko vorbelastet sind. Zwar stellen thromboembolische Gefäßverschlüsse im venösen und ganz besonders im arteriellen System während oder nach der Einnahme von Ovulationshemmern eine ausgesprochene Rarität dar - nach Untersuchungen von DRILL (85) und INMAN (143) erkrankten in den USA und England 0,05% der Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, an thromboembolischen Komplikationen, 0,002% mit letalem Ausgang -, doch ist die Erhöhung des Thrombo-Embolie-Risikos unter gewissen Voraussetzungen eine Tatsache, an der nicht gezweifelt werden kann (150, 315, 143, 170, 251). Breit angelegte Untersuchungen der letzten Zeit (300, 143, 253) haben einwandfrei belegt, daß die Ovulationshemmer zu den thrombosefördernden Medikamenten gerechnet werden müssen - vor allem dann, wenn zusätzliche Noxen eine entsprechende Disposition geschaffen haben. Die Bedeutung dieser Disposition spricht auch aus der Tatsache, daß vielen der berichteten Fälle von Lungenembolie mit letalem Ausgang eine Thrombose vorausging, die entweder zu spät oder gar nicht erkannt wurde bzw. wurden erkannte Varikophlebitiden oder Phlebothrombosen nicht ausreichend behandelt (181). Bei erkannter Thrombose erscheint die tödliche Lungenembolie heute vermeidbar; doch kann vor einer

Verharmlosung des Thrombo-Embolie-Risikos nicht oft genug gewarnt werden. Bei Frauen, die auf Grund der oben genannten Vorbelastungen gefährdet sind, bedeutet die Anwendung der Ovulationshemmer eine zusätzliche Steigerung des Thrombo-Embolie-Risikos und ist deshalb kontraindiziert. Wohl sind diese praedisponierten Frauen durch die Risiken von Schwangerschaft und Geburt doppelt so gefährdet wie durch die Einnahme der Ovulationshemmer (315), aber thromboembolische Komplikationen stellen eine so ernste Nebenwirkung dar, daß statt der oralen Kontrazeptiva andere Methoden der Kontrazeption angewendet werden müssen.

Vorbeugend sollten Patientinnen mit praedisponierenden Faktoren wie Übergewichtigkeit, Hypertonie, Diabetes, Varicosis und Migräne vor dem Gebrauch von Ovulationshemmern gewarnt werden. Treten bei einer Frau erst während der Behandlung mit Ovulationshemmern Migräneanfälle auf, so spricht das für eine zerebrovaskuläre Empfindlichkeit gegen die in den Ovulationshemmern enthaltenen Steroidkombinationen, und wegen der Gefahr zerebraler Gefäßverschlüsse muß die Behandlung sofort abgebrochen werden. Das gleiche gilt für das Auftreten von Sehstörungen während der Einnahme von Ovulationshemmern.

Aus der Erkenntnis, daß die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen während der Behandlung mit Ovulationshemmern mit zunehmendem Östrogengehalt der verwendeten Präparate steigt (181, 253, 32, 171, 115) - nach neuesten Erfahrungen verdoppelt sich das durchschnittliche Risiko bei einem Gehalt von 0,15 mg Östrogen, während es bei einem Östrogengehalt von 0,05 mg um 21% erniedrigt ist (143) -, ergibt sich die Forderung, nur noch Präparate mit nicht mehr als 0,05 mg Östrogen zur Ovulationshemmung zu verwenden und damit das Thrombo-Embolie-Risiko der oralen Kontrazeptiva zu mindern. Gleichzeitig sollte der Gestagenkomponente der einzelnen Präparate Beachtung geschenkt werden, da auch die von der Metabolisierungsweise abhängige östrogene Potenz der Gestagene von Bedeutung und durchaus nicht bei allen Gestagenen gleich ist.

Gerade die Gefahr der thromboembolischen Komplikationen erfordert bei der ärztlichen Verordnung von Ovulationshemmern ein besonders sorgfältiges Abwägen der in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen

und Risiken gegen den beabsichtigten Nutzen und eine strenge Beachtung der Kontraindikationen.

f) Von den bisher erörterten Nebenwirkungen der Ovulationshemmer werden Frauen, die diese Medikamente einnehmen, gar nicht selten betroffen, wie sowohl die Berichte aus der Literatur als auch die Beobachtungen aus der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München zeigen. Daß die prozentualen Angaben über die Häufigkeit im einzelnen etwas voneinander abweichen, liegt an der schon betonten unterschiedlichen Struktur der jeweils zur Ovulationshemmung verwendeten Präparate und Unterschieden im Patientengut auf Grund der individuellen verschiedenen endokrinen Ausgangssituation und Reaktionslage der einzelnen Versuchspersonen, wobei auch bereits bestehende Erkrankungen und zusätzliche Faktoren wie z.B. im Falle des Chloasmas die Lichtexposition eine Rolle spielen.

Während diese als Nebenwirkung relativ häufigen Krankheitsbilder auch ohne Vorbehandlung mit Ovulationshemmern oft aus anderem Grund vorkommen - Chloasma, Gravidarum, Akne, Haarausfall, allergische Hauterkrankungen, venöse Beschwerden gehören in einer dermatologischen Praxis zum täglichen Bild -, stellen die als Nebenwirkung der Ovulationshemmer nur vereinzelt vorkommenden Krankheitsbilder eines Herpes gestationis, eines Erythema nodosum oder eines Lupus erythematoses ohnehin seltene Dermatosen dar. Auf welchem Wege die Ovulationshemmer die entsprechenden Hauterscheinungen auslösen, ist nicht bekannt. Beim Herpes gestationis, der feste, aber nicht geklärte Beziehungen zur Gravidität hat, wäre vielleicht ein Zusammenhang mit dem Zustand der Pseudogravidität, in den die Ovulationshemmer den weiblichen Organismus versetzen, zu suchen. (Die Östrogen-Gestagen-Gemische halten den Progesteronspiegel im Blut künstlich hoch, wodurch sich das Corpus luteum menstruale nicht zurückbildet und wie in der Schwangerschaft keine neue Follikelreifung im Ovar stattfindet). Nodöse Erytheme können bekanntlich neben der ursächlich vermuteten Sensibilisierung durch Streptokokkentoxin auch über allergisch-hyperergische Reaktionsmechanismen durch intolerierte Arzneimittel ausgelöst

werden; eine solche allergische Intoleranzreaktion dürfte in den Fällen von Erythema nodosum vorliegen, die in Zusammenhang mit der Einnahme von Ovulationshemmern auftraten. Für eine Überempfindlichkeitsreaktion auf eine bestimmte Substanz sprechen die Beobachtungen von BADEN (31) und HOLCOMB (136), daß bei 2 Patientinnen Ortho-novum (Norethisteron + Mestranol) bzw. Enovid (Norethinodrel + Mestranol) rezidivierend ein Erythema nodosum auslösten, während die Einnahme von Oracon (Dimethisteron + Äthinylöstradiol) bzw. Ovulen (Äthinyl diazetat + Mestranol) ohne Nebenwirkungen vertragen wurde. Da die Ätiologie des Lupus erythematodes weitgehend unbekannt ist, ist auch ungeklärt, wie es während der Behandlung mit Ovulationshemmern zu Lupus-~~arythematodes~~-ähnlichen Symptomen und positiven LE-Zell-Testsv^{kommen}kann, die nach Absetzen der Medikation wieder verschwinden. Manche Autoren vermuten eine Tabletten-überempfindlichkeit mit Antigen-Antikörper-Reaktionen (38, 226), andere wie DUBIOS (86) betonen dagegen, daß bei den von ihnen untersuchten Frauen während der Einnahme von Ovulen (Ethinodioldiazetat + Mestrenol) niemals antinukleäre Antikörper nachzuweisen waren.

Die Verschlechterung eines seit frühester Kindheit bestehenden Morbus Recklinghausen und die Verschlimmerung einer bestehenden Psoriasis (137, 196) durch Ovulationshemmer stellen bisher so selten erwähnte Ereignisse dar, daß vor Mutmaßungen über ihr Zustandekommen weitere Beobachtungen abgewartet werden müssen. Ebenso verhält es sich mit der seltenen ovulationshemmer-bedingten Lichtdermatitis (93). Worauf das Entstehen von Teleangiektasien während der Behandlung mit Ovulationshemmern beruht, ist unklar; vielleicht liegen dabei auch gefäßschädigende Einflüsse der Ovulationshemmer zu Grunde, wie es bei Fällen von Purpara nach Einnahme von Ovulationshemmern angenommen wird (147, 259). Hier scheinen Parallelen zu den durch gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillarwandungen entstehenden punktförmigen Blutungen in der Schwangerschaft vorzuliegen; es besteht aber auch die Möglichkeit einer Kutan-vasculären Intoleranzreaktion allergischer oder toxischer Natur, die eine erhöhte Gefäßdurchlässigkeit bewirkt.

3. Differenzierter Einsatz der Ovulationshemmer

Zur hormonalen Ovulationshemmung stehen uns im wesentlichen die Einphasenmethode und die Zweiphasenmethode zur Verfügung, deren spezielle Indikationen aus der folgenden Tabelle (301) ersichtlich sind:

Indikationen	Einphasen- therapie	Zweiphasen- therapie	Indikationen	Einphasen- therapie	Zweiphasen- therapie
Kontrazeption	++	+	Endometriose	++	-
Dermatologische Erkrankungen	++	++	Hämatologische Erkrankungen	++	-
Zyklusstörungen:			Funktionelle	++	++
sek. Amenorrhoe	+	++	Dysmenorrhoe		
Oligomenorrhoe	+	++	Mittelschmerz	++	++
Polymenorrhoe	+	++	Funkt. Sterili- tät	++	++
Ovulat. Blutung	+	++			
prämenstruelle Blutung	+	++	Klimakt. Ausfall- erscheinungen in der Prämenopause	+	++
postmenstruelle Blutung	+	++			
dysfunktionelle Blutung	+	++	Menstruations- verschiebung:	++	-
Hypermenorrhoe	++	+	Vorverlegung	++	-
			Hinausschieben	++	-

_ nicht geeignet

+ geeignet

++ besser geeignet

(nach G.HEINEN : "Differenzierte Anwendung von Kombinations- und Sequenzialpräparaten in der hormonalen Ovulationshemmung".)

Bei dermatologischen Erkrankungen, die eine Indikation für die Anwendung von Ovulationshemmern darstellen (Akne, Haarausfall, Hypertrichose), können sowohl die Einphasen- als auch die Zweiphasenpräparate eingesetzt werden. Es sollte aber Wert darauf gelegt werden, daß keine Nortestosteronderivate verabreicht werden.

Es ist leider Tatsache, daß die Ovulationshemmer mit einer nicht unerheblichen Nebenwirkungsquote belastet sind. Wenn es sich auch bei der Mehrzahl dieser Nebenwirkungen um relativ

harmlose Erscheinungen handelt, sollte doch der Östrogen- und Gestagenanteil der Ovulationshemmer so gering wie möglich bemessen werden, um die Nebenwirkungsquote zu senken und die möglichen Risiken der hormonellen Ovulationshemmung auszuschalten. Dabei ist aber besonders zu beachten, daß im Hinblick auf die Nebenwirkungen nicht die Dosis, sondern mehr noch die biologische Wirksamkeit die ausschlaggebende Rolle spielt, was in unserem Fall die Östrogene bzw. die gestagene Potenz eines Ovulationshemmers bedeutet.

Die folgenden Tabellen demonstrieren die Potenz der in den handelsüblichen Ovulationshemmern verwendeten Östrogene bzw. die Potenz der enthaltenen Progestagene (aufgestellt nach GREENBLATT (117):

Substanz	Östrogene Potenz	Substanz	Gestagene Potenz
Mestranol	1 (0,05 mg)	Medroxyprogesteronacetat	1 (1mg)
Äthinylöstradiol	ca. 1,7	Norethisteron	ca. 1,3
		Megestrolacetat	ca. 2,0
		Norethisteronacetat	ca. 2,7
		Lynestrenol	ca. 2,7
		Chlormadinonacetat	ca. 20,0
		Äthinodioldiacetat	ca. 20,0
		D,L-Norgestrel	ca. 40,0
		D-Norgestrel	ca. 80,0

Unter Berücksichtigung dieser Östrogen- und Gestagenpotenz kann nun durch differenzierten Einsatz der Ovulationshemmer ein Teil der Nebenwirkungen vermieden oder zumindest abgeschwächt werden. Die Ursache mancher Nebenwirkung läßt sich nämlich als überwiegender Östrogeneinfluß, als Östrogenmangel oder als überwiegende Gestagenwirkung deuten - wobei natürlich auch individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber Östrogenen oder Gestagenen bzw. gegen bestimmte Steroide eine Rolle spielen -, so daß ein gezielter Wechsel vom bisher verwendeten Ovulationshemmer auf ein Präparat mit entsprechend anderer Östrogen- bzw. Gestagenpotenz in vielen Fällen die geklagten Beschwerden zum Verschwinden bringen kann.

Zur Orientierung vor einem eventuellen Präparatwechsel mag die Aufstellung der Firma Parke-Davis über die Symptome bei nicht genügend individueller Dosierung von Östrogen- und Gestagengehalt der Pille dienen (222):

Symptomatologie eines für die Patientin individuell möglicherweise zu Östrogen-betonten Präparates:

Übelkeit, Magenbeschwerden, Erbrechen

Ödeme

Wadenkrämpfe

Krampfaderbeschwerden

Schwindel

Fluor albus

Kopfschmerzen während d. Medikation

schmerzhaftes Brustspannen während der Medikation

schmerzhaftes Brustspannen mit Flüssigkeitsretention

Entzugsblutung verstärkt

Symptomatologie eines für die Patientin individuell möglicherweise zu Gestagen-betonten Präparates:

Gewichtszunahme (ohne Diätfehler)

Rasche Ermüdbarkeit

Depressionen

Libido-Abnahme

Akne, fette Haut und Haare

Vagina trocken

Kopfschmerzen zwischen den Medikationscyclen

schmerzhaftes Brustspannen zwischen den Medikationscyclen

schmerzhaftes Brustspannen ohne Flüssigkeitsretention

Entzugsblutung verkürzt

Auf relativen Gestagenmangel weisen hin:

Entzugsblutung verspätet

Zwischenblutungen spätzyklisch

Auf relativen Östrogenmangel weisen hin:

Entzugsblutung verfrüht oder deutlich vermindert

Zwischenblutungen früh- oder mittelzyklisch

Nervosität, Reizbarkeit

Schlaflosigkeit

Labilität

Von DÖRING (84) stammt eine recht übersichtliche Zusammenstellung einer großen Zahl von Nebenwirkungen, die nach Anwendung von Ovulationshemmern geklagt werden, der wahrscheinlichen Ursache der Nebenwirkungen und des im Einzelfall vorgeschlagenen Wechsels auf ein anderes Präparat:

Nebenwirkung	wahrscheinliche Ursache	vorgeschl. Wechsel auf
Akne	Nortestosteroneffekt	Präparat ohne Nortestosteron
Ausfluß, schleim.	zuviel Östrogene	östrogenärmeres Präparat
Blutung zu stark	2-Phasen-Präparat (Gestagenmangel)	Kombinationspräparat mit reichlich Gestagen
Blutung zu schwach	zuwenig Östrogen	östrogenreicheres Mittel, evtl. 2-Phasenpräparat
Chloasma	zuviel Östrogen (Nortestosteron?)	östrogenärmeres Präparat, (nortestosteronfrei)
Depressionen	zuviel Gestagen	gestagenärmeres Präparat
Durchbruchsbloodungen	zuwenig Östrogen	östrogenreicheres Präparat
langsame Gewichtszunahme (Appetit!)	zuviel Gestagen	gestagenärmeres Präparat
rasche Gewichtszunahme	zuviel Östrogen	östrogenärmeres Präparat
Hitzewallungen	zuwenig Östrogen (zuviel Gestagen)	östrogenreicheres Präparat (gestagenärmeres Präparat)
Hypertrichosis	Nortestosteroneffekt	nortestosteronfreies Präp., (mehr Östrogene)
Kohabitationsbeschwerden, trockene Vagina	zuwenig Östrogen	östrogenreicheres Präparat, evtl. 2-Phasenpräparat
Libidoverlust	zuviel Gestagen	gestagenärmeres Präparat (Nortestosterone bevorzugen?)
Mastopathie, Spannknoten der Brust	zuviel Östrogen	östrogenärmeres Präparat
Migräne	zuviel Östrogen	östrogenärmeres Präparat bzw. Pille ganz lassen
Müdigkeit	zuviel Gestagen	gestagenärmeres Präparat
Myohyperplasie	zuviel Östrogen	östrogenärmeres Präparat
Ödeme	zuviel Östrogen	östrogenärmeres Präparat
Übelkeit	zuviel Östrogen	östrogenärmeres Präparat
Varicosis, schwere Beine	zuviel Östrogen	östrogenärmeres Präparat
Schmierblutung mitten im Zyklus	zuwenig Östrogen	östrogenreicheres Präparat
Pseudo-Amenorrhoe	zuwenig Östrogen	östrogenreicheres Präparat, evtl. 2-Phasenpräparat

Die sich aus dieser Tabelle abzeichnenden therapeutischen Konsequenzen bei auftretenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit Ovulationshemmern werden von HEINEN ergänzt (129):

Komplikationen unter Ovulationshemmern	Umsetzen auf Präp. mit folg. Östrogenpotenz	Gestagenpotenz	Zusatzbehandlung
Erbrechen, Übelkeit	geringer	geringer	Antiemetika
Blähungen, Obstipation	geringer	geringer	entspr. symptom.
Kopfschmerzen	geringer	geringer	-
Müdigkeit	unverändert	geringer	-
Migräne, Sehstörungen	Präparat absetzen		-
Depressionen	unverändert	geringer	-
Hitzewallungen	vermehrt	geringer	evtl. 2-Phasen-Ther.
Libido-Zunahme	unverändert	vermehrt	-
Libido-Abnahme	unverändert	geringer	-
Akne	unverändert	vermehrt Chlormadinon	keine Nortestosteronderivate
Juckreiz, Allergie	Präparat absetzen		Antihistaminika Leberwerte?
Chloasma	geringer	geringer	Insolation meiden Lichtschutzsalbe
Haarausfall	unverändert	vermehrt Chlormadinon	keine Nortestosteronderivate
Hirsutismus	vermehrt	vermehrt Chlormadinon	keine Nortestosteronderivate
Beinsyndrom	geringer	geringer	Gummistr. Hydro-Ther.
Gewicht-Zunahme	geringer	geringer	-
Ödeme	geringer	unverändert	-
Ausfluß	geringer	unverändert	Fluortherapie
trockene Scheide	unverändert	geringer	Östrogensalbe lokal evtl. 2-Phasen-Therapie
Zwischenblutungen	vermehrt	unverändert	-
verspätete Blutungen	vermehrt	unverändert	-
sek. Amenorrhoe, kurz	vermehrt	vermehrt	evtl. 2-Phasen-Ther.
sek. Amenorrhoe, lang	Präparat absetzen		-
starke Regelbltg.	unverändert	vermehrt	evtl. 1-Phasen-Ther.
schwache Regelbltg.	vermehrt	unverändert	evtl. 2-Phasen-Ther.
Mastodynie	geringer	geringer	-
Myohypertrophie	geringer	unverändert	-

Sind also auch die Nebenwirkungen der Ovulationshemmer nicht zu leugnen, so sollten sie doch in den meisten Fällen nicht der Anlaß sein, auf diese kontrazeptive Methode gänzlich zu verzichten. Durch eine ganz gezielt den individuellen Verhältnissen angepaßte Anwendung der verschiedenen auf dem Markt befindlichen Präparate lassen sich die unerwünschten Begleiterscheinungen dieser Medikamente oft in Grenzen halten oder gar verhindern. Grundprinzip dieses differenzierten Einsatzes der Ovulationshemmer ist: bei Beschwerden, die auf ein für die Patientin individuell möglicherweise zu Gestagen-betontes Präparat oder auf relativen Östrogenmangel hinweisen, wird das Umsetzen auf ein Präparat mit einer möglichst niedrigen Gestagenkomponente bei ausreichendem Östrogengehalt empfohlen; spricht die Art der Nebenwirkung für ein eventuell zu Östrogen-betontes Präparat oder für einen relativen Gestagenmangel, so ist zu einem Wechsel auf ein Präparat mit einer höheren Gestagenkomponente zu raten. Besondere Beachtung ist aber auch immer den unterschiedlichen androgenen und antiandrogenen Eigenschaften der einzelnen Gestagene zu schenken.

4. Positive Nebenwirkungen der Ovulationshemmer und daraus resultierende Möglichkeiten der therapeutischen Nutzung in der Dermatologie

Nun sind aber durchaus nicht alle Nebenwirkungen der Ovulationshemmer als unerwünscht zu bezeichnen. Gerade im Gebiet der Dermatologie gibt es auch positive Begleiterscheinungen der oralen Kontrazeptiva, aus denen Möglichkeiten der therapeutischen Nutzung resultieren, wie der Einsatz dieser Östrogen-Gestagenkombinationspräparate bei Erkrankungen wie Akne, Hirsutismus, Haarausfall und Fox-Fordyce'scher Krankheit gezeigt haben. Über die angeblich günstige Wirkung bei pustulösen Dermatosen (235) liegen so wenig Beobachtungen vor, daß diese Möglichkeit nur erwähnt sein soll.

1. Die häufig beobachtete Besserung einer Akne während einer Gravidität (178, 308, 294) ist durch den während der Schwangerschaft erhöhten Östrogenspiegel und die damit verbundene

vermehrte Hemmung auf die Aktivität der Talgdrüsen zu erklären. Es liegt also nahe, dieses physiologische Prinzip der östrogenen Bremswirkung auf die Talgdrüsen, wobei es über eine Hemmung der hypophysären Gondadotropinausschüttung zu einer Herabsetzung der Androgenproduktion und damit zum Kleinerwerden der Talgdrüsen und zur Verminderung der Talgsekretion kommt, auch in die Therapie der Akne außerhalb der Schwangerschaft zu übertragen und durch exogene Zufuhr von Östrogenen die wirksame Steigerung des Östrogenspiegels zu erzielen. Auf eben dieser aknebessernden Östrogenwirkung beruht zum Teil auch die günstige Beeinflussung der Akne durch die heute vielfach zu ihrer Behandlung verwendeten Ovulationshemmer, genauer gesagt, ihres Östrogenanteils und seiner Dosierung; denn die Erfahrung hat gelehrt, daß zur Hemmung der Sebumproduktion bestimmte Mindestmengen an Ostragen nötig sind (281, 178). Demnach eignen sich für die Behandlung der Akne vor allem die 2-Phasen-Präparate wie Estinora (100 g Mestranol), Kombiquens (100 g Äthinylöstradiol), Tri-Ervonum (100 g Äthinylöstradiol), Eunomin (100 g Mestranol) und Ovanon (80 g Mestranol), die eine besonders östrogenbetonte Wirkung haben, da bei ihnen in der 1. Phase ja eine reine Östrogenanwendung stattfindet. Entsprechend haben von den Kombinationspräparaten bei aknekranken Frauen die Präparate mit relativ hohem Östrogenanteil wie z.B. Noracyclin (150 g Mestranol), Ovulen (100 g Mestranol) oder Delpregnin (100 g Mestranol) den Vorrang vor östrogenärmeren Präparaten wie z.B. Eugynon (50 g Äthinylöstradiol), Lyndiol 2,5 (75 g Mestranol), Noracyclin 22 (75 g Mestranol) u.a.

Neben dem Östrogenanteil, der also nicht zu niedrig sein darf, ist bei der Auswahl eines für die Akne-Behandlung geeigneten Ovulationshemmers aber auch der Art des Gestagenanteils besondere Beachtung zu schenken, weil die einzelnen Gestagene ja ganz verschiedene Eigenschaften haben. Während einige gewisse antiandrogene und damit aknebessernde Wirkung haben wie z.B. das Chlormadinon (enthalten z.B. im Präparat "Aconcen" der Fa. Merck, z.Zt. allerdings nicht im Handel), kennt man von anderen eine geringe androgene und damit akneverschlechternde Wirkung, so z.B. vom Äthinylnortestosteron (281, 308).

Gestagene mit androgenen Eigenschaften eignen sich nicht für die Therapie der Akne, zum einen wegen ihrer eigenen akneverschlechternden Wirksamkeit, zum andern könnten sie eventuell sogar den aknebessernden Einfluß der Östrogene aufheben; denn in Versuchen konnten bei gleichzeitiger Verabreichung von kleinen Mengen an Testosteron nicht einmal hohe Östrogendosen die stimulierende Androgenwirkung blockieren (178). Gestagene mit antiandrogenen Eigenschaften hingegen könnten die aknebessernde Wirksamkeit der Östrogene unterstützen, denn die Wirkung der Antiandrogene besteht in einer Blockade der Androgenrezeptoren und damit Aufhebung der androgenen Stimulation der Talgdrüsen (178).

Gerade bei der Akne ist also, wenn die Behandlung mit Ovulationshemmern Erfolg bringen soll, ein differenzierter Einsatz der Ovulationshemmer notwendig: günstige Beeinflussung des Krankheitsbildes ist bei der Akne am ehesten von solchen Präparaten zu erwarten, die viel Östrogen und als Gestagen kein Nortestosteron enthalten. Derartige nortestosteronfreie Präparate stehen uns zur Verfügung z.B. mit dem "Planovin" (50 g Äthinylöstradiol + 4 mg Megestrol-Azetat), dem "Zyklo-Farlutal" (75 g Äthinylöstradiol + 5 mg Medroxy-Progesteron-Azetat), dem "Co-Ervonum" (100 g Mestranol + 2 mg Megestrol-Azetat), dem "Delpregnin" (100 g Mestranol + 5 mg Megestrol-Azetat) u.a. mehr. Sie sollten also bei aknekranken Frauen bevorzugt verordnet werden. Als Unsicherheitsfaktoren bleiben aber auch hier die individuell unterschiedliche Ansprechbarkeit der Talgdrüsen (178, 308, 249) und die mögliche Umwandlung verschiedener Steroidhormone im intermediären Stoffwechsel in Androgene.

Über die östrogenbedingten und gestagenbedingten Wirkungen der Ovulationshemmer bei der Behandlung der Akne hinaus, können sie durch ihr regulierendes Eingreifen in die ovarielle Funktion möglicherweise bei Akne, die mit ovariellen Dysfunktionen einhergeht wie die praemenstruelle Akne es häufig tut, einen zusätzlichen therapeutischen Effekt entfalten.

Die vielfältigen Faktoren, die bei der Wirkung der Ovulationshemmer auf die Akne eine Rolle spielen, spiegeln sich auch in

den Beobachtungen über Besserung einer Akne während der Behandlung mit Ovulationshemmern, die in der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München gemacht wurden. Wie wichtig der differenzierte Einsatz der Ovulationshemmer, d.h. die Anwendung des "richtigen Präparats für die richtige Erkrankung bei der richtigen Patientin" gerade bei der Akne ist, wird an den Fällen deutlich, bei denen erst ein Wechsel des ovulationshemmenden Präparates den gewünschten Behandlungserfolg brachte, wie es z.B. beim Umsetzen von Eugynon (60,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Äthinylöstradiol) auf Estirona (2 mg Chlormadinonazetat + 0,08 mg Mestranol) deutlich wurde, wobei wohl auch das antiandrogenwirksame Chlormadinon im Estirona im Gegensatz zum Norgestrel im Eugynon eine Bedeutung hat. Daß auch mit Eugynon bei manchen Patientinnen eine Besserung der Akne erreicht werden konnte, wie es sich an mehreren Patientinnen zeigte, die zum Teil auch über Menstruationsstörungen klagten, weist wiederum auf das Ineinandergreifen mehrerer Faktoren und die individuelle hormonale Situation und Ansprechbarkeit hin. Einen günstigen Einfluß auf die Akne übte im allgemeinen das Präparat Aconcen (Chlormadinon + 0,1 mg Äthinylöstradiol) aus, was wiederum auf gewisse antiandrogene Eigenschaften des Chlormadinonazetats schließen läßt.

2. Der weibliche Hirsutismus kann, wie auch die nachstehende Tabelle (nach HEGGLIN) zeigt, ein Symptom völlig verschiedener Störungen und Krankheiten sein, und das therapeutische Vorgehen muß sich deshalb ganz nach der dem Einzelfall zu Grunde liegenden Ursache richten.

Differentialdiagnose des Hirsutismus

Form	Auftreten Alter	Virilismus	17-Keteste- roide	Hemmtest Dexamethason
medikamentös	15 - 40	0 oder +	n oder	
idiopathisch	50 - 60	0	n oder	positiv
Stein-Leventhal	18 - 35	0 oder +	n oder	negativ oder positiv
Nebennieren				
Hyperplasie	15 - 90	0 später +	oder	positiv
Tumor	10 - 90	0 später +	oder	negativ
Ovarialtumor	15 - 90	0 später +	n oder	negativ

0 fehlend, + vorhanden, n normal, erhöht, stark erhöht

In der Tabelle nicht aufgeführt sind die Kongenitalen und kindlichen Formen. Sie äußern sich als Pubertas oder Pseudopubertas praecox.

Ist der Hirsutismus durch eine vermehrte Steroidbildung bedingt, so kommt neben der Überproduktion androgener Hormone in Nebennierenrinde oder Ovar auch eine Verschiebung der Relation Androsteron/Ätiocholanolon als auslösendes Moment in Betracht, wobei durch gesteigerte Aktivität der 5- α -Steroidreduktasen vermehrt Androsteron sezerniert wird (139). Bei einem solchen durch Störungen im Steroidstoffwechsel entstandenen Hirsutismus muß die Therapie dahin zielen, die überschießende Sekretion einzelner Steroide zu hemmen und die Relation Androsteron/Ätiocholanolon zu normalisieren. Daher erscheint in derartigen Fällen ein Therapieversuch mit Ovulationshemmern gerechtfertigt und erfolgversprechend, denn Langzeitbeobachtungen (139, 140) sprechen für eine Hemmwirkung bestimmter Ovulationshemmer mit antiandrogen-wirksamen Gestagenanteilen auf die Aktivität der 5- α -Steroidreduktasen, wodurch die Androsteronsekretion wesentlich stärker abnimmt als die Sekretion von Ätiocholanolon und besagter Quotient sich normalisieren kann. Dies gilt sowohl bei adrenal- wie ovariellbedingter Androgen-Überproduktion. Bei ovarieller Androgen-Überproduktion kann außerdem die überschießende Androgen-Biosynthese durch die funktionelle Ruhigstellung der Ovarien mittels ovulationshemmender Substanzen ge-

drosselt werden (185). Die Einführung der Ovulationshemmer in die Therapie des Hirsutismus stellt also einen echten Fortschritt in der Behandlung dieses Symptoms dar, wobei allerdings die therapeutische Wirksamkeit ähnlich wie bei der Akne auf diejenigen Präparate beschränkt ist, die einen möglichst antiandrogenen Effekt haben, d.h. also kein Nortestosteronderivat enthalten und möglichst östrogenreich sind, z.B. "Estirona" (2 mg Chlormadinonazetat + 0,08 mg Mestranol), "Delpregnin" (5 mg Megestrolazetat + 0,1 mg Mestranol) oder "Aconcen" (3 mg Chlormadinonazetat + 0,1 mg Mestranol) usw. Besonders erfolgversprechend ist die Anwendung derartiger Ovulationshemmer in Fällen mit gleichzeitig bestehenden ovariellen Funktionsstörungen, wie es bei den jungen Frauen in der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München beobachtet wurde, bei denen man mit Regulierung des Zyklus durch Ovulationshemmer auch eine Besserung des bestehenden Hirsutismus erreichen konnte (26).

3. Es gilt als sicher, daß die Funktion der apokrinen Schweißdrüsen den Einflüssen der Sexualhormone unterliegt; denn sie setzt erst mit Beginn der Pubertät ein, Störungen oder Erkrankungen dieser Drüsen sind erst danach bekannt (50). Da sie also hormonell gesteuert werden, kann eine hormonale Dysregulation neben anderen Störungen auch einmal eine Erkrankung der apokrinen Schweißdrüsen nach sich ziehen. Von dieser Überlegung aus fügen sich die bei der Fox-Fordyce'schen Krankheit auftretenden Hauterscheinungen mit den dabei nicht selten vorkommenden Menstruationsstörungen und Virilisierungszeichen zu einem einheitlichen Krankheitsbild zusammen, wenn auch Einzelheiten über die auslösende Ursache noch nicht bekannt sind. Bestätigend für diese Annahme sind wohl auch die spontane Abheilung nach dem 5. Lebensdezennium und Spontanremissionen während der Schwangerschaft. Die günstigen Resultate, die man neuerdings bei der Therapie der Fox-Fordyce'schen Krankheit mit Ovulationshemmern (Enovid = Noräthynodrel + Mestranol) erzielt hat, weisen auf einen irgendwie regulierenden Eingriff dieser Hormonkombinationen in einem gestörten Sexualhormonhaushalt hin, der allerdings noch der Abklärung bedarf (162).

4. Haarausfall ist nicht nur eine Erkrankung, sondern auch ein klinisches Symptom, das eine genaue ätiologische Analyse verlangt. Das ist nicht nur Voraussetzung für eine aussichtsreiche Therapie, sondern kann auch erste Hinweise auf Vergiftungen, Infektionen, konsumierende Erkrankungen oder hormonelle Störungen liefern.

Bei den permanenten Alopezien müssen alle therapeutischen Bemühungen vergeblich bleiben, da hier durch kongenitale Fehlbildung Haarfollikel nicht angelegt sind oder im Laufe des Lebens zerstört wurden. Die temporären Alopezien als Resultat einer vorübergehenden endogenen oder exogenen Schädigung von anagenen Haarfollikeln haben zum Teil aber mit einer gezielten Therapie eine günstige Prognose.

Die j etzt häufiger zur Behandlung des Haarausfalls empfohlenen Ovulationshemmer greifen wegen der großen Zahl der mit Haarausfall einhergehenden, pathogenetisch verschiedenen Erkrankungen natürlich nur in einem Teil der Fälle die auslösende Störung an. Die Wirkung der Ovulationshemmer auf das Haarwachstum besteht ^{im} Mechanismus noch nicht geklärten Verschiebungen der prozentualen Anteile anagener und telogener Haare, woraus je nach Ausgangssituation des Haarwachstums entweder ein Ansteigen der Telogenraten mit nachfolgend vermehrten Ausfall von Kolbenhaaren oder ein Absinken der Telogenraten mit Anstieg der Anagenraten und Besserung des Haarstatus resultieren kann. Zu einem Absinken der Telogenraten und damit Besserung des Haarwachstums kommt es vor allem bei solchen Frauen, die vor der Behandlung mit Ovulationshemmern relativ hohe Telogenraten (stets über 15%) aufwiesen, wie ZAUN (313) mit vergleichenden Untersuchungen zeigen konnte. Auch in TRONNIER's Krankengut (294) befanden sich eine Reihe von Patientinnen, bei denen vor Beginn der Hormontherapie mehr oder weniger starke Störungen des Haarwachstums im Sinne eines "telogenen Effluviuums" - also gegenüber der physiologischen Norm erhöhte Anteile telogener Haare - vorlagen. Daher gewann dieser Autor den Eindruck daß "sich der Haarstatus unter der Einnahme von Ovulationshemmern bessert". (Angewandt wurden die Präparate Aconcen 3 mg Chlormadinonazetat + 0,1 mg Äthynylöstradiol) und

Eugynon (0,5 mg Norgestrel + 0,05 mg Athinylöstradiol). Bei Frauen mit einer solchen Ausgangssituation kommt es nach ZAUN (313) angeblich schon nach dem 1. Einnahmezyklus zu einer Besserung der Haarwachstumssituation durch Absinken der Telo-genraten. Auf welchem Wege der Anstieg der Anagenraten bei diesen Patientinnen zustande kommt, wissen wir nicht. Vielleicht liegen ähnliche Mechanismen zugrunde, wie sie in der 2. Schwangerschaftshälfte zu einer prozentualen Vermehrung von Anagenhaaren führen; aber antiandrogene Wirkungen der Östrogen-Kombinationen könnten ebenso eine Rolle spielen.

Ihrem Hormoncharakter entsprechend, wird man mit den Ovulationshemmern am ehesten dort günstige Resultate erzielen, wo der Haarausfall mit Störungen oder Umstellungen im Bereich der Sexualhormone irgendwie in Zusammenhang gebracht werden kann. Dies gilt für die postpartale Alopezie, welche zumeist als telogene Alopezie vom Spättyp 2-4 Monate nach der Entbindung auftritt und gewöhnlich nach einigen Monaten spontan abheilt, ebenso wie für Haarausfall in Verbindung mit ovariellen Erkrankungen.

Bei bestimmter genetischer Disposition kann sich der Haarausfall vom männlichen Typ, der an die Faktoren Vererbung, Androgene, Alter gebunden ist und im Laufe der Jahre zur Entwicklung einer Glatze führen kann, auch bei Frauen einstellen, wenn es bei ihnen zu erhöhter Androgenproduktion oder exogener Androgenzufuhr kommt. Bei dieser androgenbedingten Alopezie wäre ein Behandlungsversuch mit Ovulationshemmern, besonders mit Präparaten, die reich an antiandrogen wirksamen Gestagenen sind, wegen der bereits diskutierten Anti-Androgen-Eigenschaften bestimmter Ovulationshemmer denkbar.

Bei der chronischen diffusen Alopezie der Frauen, deren Ätiopathogenese unbekannt ist, wird an ein Gegenstück zur männlichen Glatze gedacht (312). Das Auftreten nur im geschlechtsreifen Alter und der bei manchen Patientinnen erhöhte Testosteronspiegel lassen eine Mitwirkung der Keimdrüsen mit androgener Komponente vermuten, der man therapeutisch schon seit längerem mit Gestagenen zu begegnen sucht. Neuerdings haben auch Ovulationshemmer Eingang in die Therapie gefunden, wobei ihre oft

günstige Wirkung neben regulierenden Eigenschaften bei bestimmten hormonalen Dysfunktionen wohl auch vom Gehalt an Gestagenen und deren Struktur abhängt; die antiandrogenen Eigenschaften mancher Gestagenen wie z.B. Chlormadinon wurden in dieser Arbeit bereits erörtert, Gestagene wie Äthinylⁿortestosteron haben dagegen bekanntlich gewissen androgene Wirksamkeit. Daher dürften sich Ovulationshemmer, die dieses Gestagen enthalten, für die Behandlung einer androgenen Alopezie weniger gut eignen als z.B. chlormadinonhaltige Ovulationshemmer wie Aconcen oder Estirona. Bei den Patientinnen der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München, denen die Behandlung mit Ovulationshemmern eine Besserung des bestehenden diffusen Haarausfalls brachte, war den Unterlagen die Ätiopathogenese der bestehenden Alopezie nicht zu entnehmen; in den 4 Fällen aber, in denen ein Umsetzen von Eugynon (Norgestrel + Äthinylöstradiol) bzw. Duoluton (Norgestrel + Äthinylöstradiol) auf die chlormadinonhaltigen Präparate Aconcen (Chlormadinon + Mestranol) bzw. Estirona (Chlormadinon + Mestranol) einen Erfolg brachte, könnte es sich um androgen bedingten Haarausfall gehandelt haben. Bemerkenswert ist, daß beide Präparate, die eine Besserung des Haarausfalls bewirkten, als Östrogenkomponente Mestranol enthalten, von dem eine direkte Wirkung auf den Haarfollikel vermutet wird (311, 180). Durchweg gute Resultate wurden bei der postparten^{al} Alopezie mit der Applikation von Eugynon (s.o.) erzielt.

5. Der von HORNE^{MANN} (137) geschilderte günstige Einfluß, den die Behandlung mit Ovulationshemmern auf den Verlauf einer Dermatitis herpetiformis Duhring ausübte, soll der Vollständigkeit halber erwähnt sein, der Entstehungsmodus dieser Wirkung ist nicht bekannt.

14. Kapitel

Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit sollte ein Überblick über die bisher im dermatologischen Bereich bekannten Nebenwirkungen der zur Ovulationshemmung verwendeten Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparate gegeben werden. Unter besonderer Berücksichtigung des Krankenguts der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München sollten sowohl die unerwünschten Einwirkungen der Ovulationshemmer auf die Haut und die Hautanhangsgebilde wie auch die in der Dermatologie therapeutisch nutzbaren Eigenschaften dieser Medikamente zusammengestellt werden, um aus diesen Beobachtungen dann Richtlinien für die Anwendung der Ovulationshemmer auf dermatologischem Gebiet erarbeiten zu können.

Nach diesen Gesichtspunkten wurde die medizinische Literatur über Wesen und Wirkung der Ovulationshemmer von den ersten Berichten über klinische Reihenuntersuchungen an bis hin zu den neuesten Informationen ausgewertet und das Resultat mit den Erfahrungen verglichene, die in den Jahren 1967, 1968, 1969 und 1970 bei den 15- bis 55jährigen Patientinnen der Ambulanz der Dermatologischen Universitätsklinik München gesammelt werden konnten. (Hierzu wurden im Archiv der Dermatologischen Universitätsklinik München die Krankenblätter der Frauen-Ambulanz von 1967 bis 1970 einschließlich ausgewertet).

Bei diesen vergleichenden Untersuchungen stellte sich übereinstimmend heraus, daß die dermatologisch bedeutsamen Nebenwirkungen vor allem 1. das Pigmentsystem, 2. die Talgdrüsentätigkeit, 3. das Haarwachstum, 4. allergische Reaktionen und 5. auch vereinzelt andere Dermatosen betreffen, wobei bei letzteren die Angriffspunkte der Östrogen-Gestagen-Präparate im einzelnen noch nicht genau abgeklärt sind.

Die Unverträglichkeitserscheinungen in den genannten Bereichen beschränken sich auf insgesamt relativ harmlose Krankheitsbilder. Dem gegenüber nimmt die Wirkung der Ovulationshemmer auf das Gefäßsystem wegen zwar seltener aber nicht sicher auszuschließender

schwerwiegender Komplikationen eine Sonderstellung ein.

Art und Ausmaß der unerwünschten wie der erwünschten Nebenwirkungen der Ovulationshemmer hängen neben Faktoren wie individuelle Disposition, unterschiedliche endokrinologische Ausgangssituation, Einnahme-Dauer, Sonnenlicht-Exposition usw., vor allem von der Zusammensetzung der einzelnen Präparate ab. Hier spielen die unterschiedlichen androgenen oder antiandrogenen Eigenschaften einzelner Gestagene ebenso eine Rolle wie die unterschiedlichen gestagenen und östrogenen Potenzen der in den ovulationshemmenden Präparaten enthaltenen Gestagene und Östrogene. Die meisten Unverträglichkeitserscheinungen sind als Reaktion auf überwiegenden Östrogen-Einfluß, auf Östrogen-Mangel oder auf überwiegende Gestagenwirkung zu deuten und daher durch einen differenzierten Einsatz der Ovulationshemmer vermeidbar bzw. abschwächbar, wobei natürlich die Kenntnis der unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften der einzelnen Präparate Voraussetzung ist.

Im einzelnen stellen sich die Wirkungen der Ovulationshemmer auf das Organ Haut folgendermaßen dar:

1. Pigmentsystem

Durch Melanozytenstimulierung kommt es während der Behandlung mit Ovulationshemmern relativ oft zu chloasmaartigen Hyperpigmentierungen im Gesicht, wobei Sonnenlicht-Exposition und ein vorausgegangenes Chloasma gravidarum begünstigend wirken. Um das Risiko dieser anscheinend häufigsten Nebenwirkung bei der Einnahme von Ovulationshemmern möglichst gering zu halten, empfiehlt sich die Verordnung von niedrig dosierten Präparaten mit möglichst geringen östrogenen und gestagenen Potenzen und die Meidung starker Lichteinflüsse.

2. Talgdrüsen

Die Wirkung der Ovulationshemmer auf die Talgdrüsen ist nicht einheitlich sondern hängt von der Östrogenendosis und östrogenen Potenz sowie der unterschiedlichen androgenen oder antiandro-

genen Wirksamkeit der Gestagene in den jeweils verabreichten Präparaten ab; denn Östrogene hemmen, Androgene stimulieren die Talgdrüsenaktivität, wobei die individuelle Ansprechbarkeit der Talgdrüsen und die hormonelle Ausgangssituation des betreffenden Individuums über den Wirkungsgrad entscheiden. Die Einnahme von Ovulationshemmern kann also sowohl eine Akne auslösen oder eine bestehende Akne verschlechtern, wenn der androgene Einfluß überwiegt, wie auch eine bestehende Akne durch überwiegend östrogene Beeinflussung bessern.

Bei Disposition zu gesteigerter Talgdrüsentätigkeit oder bereits bestehender Akne sollte also ein besonders östrogen-wirksames und möglichst auch noch antiandrogen wirkendes Präparat verwendet werden. Gestagene der 19-Nor-Testosteron-Reihe sind wegen ihrer androgenen Eigenschaften zu meiden.

3. Haarwachstum

Je nach Ausgangslage der Haarwachstumssituation können die Ovulationshemmer einen diffusen Haarausfall verursachen - wohl durch eine leicht hormonell-toxische Wirkung der Ovulationshemmer und hormonell gesteuerte Verkürzung der Anagenphasen im Haarzyklus - oder einen bestehenden diffusen Haarausfall bessern oder aber bei primär normalen Haarwachstumsverhältnissen die Haarfollikel auch völlig unbeeinflusst lassen. Ein besonderer Zusammenhang dieser im einzelnen noch ungeklärten Wirkungsmechanismen mit der unterschiedlichen Struktur der ovulationshemmenden Präparate besteht nach den bisherigen Erfahrungen nicht.

4. Allergische Reaktionen

Als Arzneimittel-Unverträglichkeitserscheinungen kommen während der Behandlung mit Ovulationshemmern relativ häufig allergische Ekzeme, Exantheme, Urticaria und Pruritus vor, bei denen ein Umsetzen auf ein anders aufgebautes Präparat oft Abhilfe schafft.

5. Vereinzelte andere Dermatosen

In seltenen Fällen bestehen Zusammenhänge zwischen der Einnahme von Ovulationshemmern und Krankheitsbildern wie Herpes gestationis, Erythema nodosum, Lupus erythematodes, Morbus Recklinghausen, Psoriasis, Lichtdermatitis, Purpura und Teleangiektasien, die aber noch der Abklärung bedürfen.

6. Gefäßwirkungen

Die Hauptwirkung der Ovulationshemmer auf das Gefäßsystem liegt in ihren unter bestimmten Voraussetzungen möglichen thrombosefördernden Eigenschaften, die vor allem der Quantität der in den Ovulationshemmern enthaltenen Östrogene zugeschrieben werden. Bei Frauen, die durch Vorerkrankungen mit einem erhöhten Thromboembolie-Risiko belastet sind, birgt die Behandlung mit Ovulationshemmern Gefahren in sich, auch wenn auf möglichst geringe Östrogendosis und niedrige östrogene Potenz geachtet wird.

Aus der Sicht des Dermatologen sollten also nur möglichst gering dosierte Ovulationshemmer zur Anwendung gelangen, die als Gestagen kein Testosteron-Derivat enthalten und deren östrogene und gestagene Potenzen niedrig gehalten sind. Eine Ausnahme bildet die Behandlung der Akne, bei der eine hohe östrogene Potenz angezeigt ist.

So lassen sich durch einen differenzierten Einsatz der Ovulationshemmer nicht nur manche unerwünschten Nebenwirkungen abschwächen oder vermeiden, sondern die Ovulationshemmer vermögen daneben bei einigen dermatologischen Krankheitsbildern wie der Fox-ForFordyce'schen Krankheit, der Dermatitis herpetiformis Duhring oder beim androgenen Hirsutismus durchaus günstige Wirkungen zu entfalten.

Literaturverzeichnis

- 1) Aaro, L.A.: Amer.J.Obstet.Gynec. 97, 514 (1967)
- 2) Amann, W.: Derm.Wschr. 152 (1966)
- 3) Ambrus, J.L.: II. Amer.J.Obstet.Gynec 103, 994 (1969)
- 4) Ambulanzkarten der Derm. Univ.Klin. München Nr. 1967/2071
1967/3995, 1967/4415, 1967/7901, 1967/9623, 1967/10883,
1968/16036, 1968/5664, 1968/232, 1968/6839, 1968/7007,
1968/6426, 1968/5715, 1969/4485, 1969/6683, 1969/5355,
1969/3960, 1969/5725, 1969/8009, 1969/6124, 1969/1824,
1970/101142, 1970/241142, 1970/191241, 1970/170644,
1970/230841, 1970/130343
- 5) Ambulanzkarte der Derm. Univ.Klin. München Nr. 1968/7001
- 6) Ambulanzkarten der Derm. Univ.Klin. München Nr. 1967/11045,
1968/200 146, 1969/5709
- 7) Ambulanzkarte Nr. 1969/4 101
- 8) Ambulanzkarte Nr. 1967/1495, 1968/24 11 38, 1968/2003 38,
1968/8446, 1968/7492, 1968/5536, 1968/6426, 1968/8716,
1968/5893, 1968/8077, 1969/5109, 1969/2826, 1969/1515,
1969/9851, 1969/1594, 1969/7696, 1969/7274, 1970/2265,
1970/040 333, 1970/09 02 40, 1970/0904 39, 1970/1406 32,
1970/200 847, 1970/200 541, 1970/180 250, 1970/181 130,
1970/170 743, 1970/170 845, 1970/121 144,
- 9) Ambulanzkarten Nr. 1967/301, 1967/2545, 1967/6081, 1967/9147
1968/200 249, 1968/408, 1969/3954, 1969/8785, 1969/9031,
1970/030 745, 1970/031 146, 1970/28 10 36, 1970/26 05 44
- 10) Ambulanzkarten Nr. 1970/19 11 44, 1970/17 02 49, 1970/17 09 34,
1970/210 947, 1970/270 846, 1970/200 549, 1970/221 138,
1970/031 147, 1970/090 144, 1970/090 449, 1970/031 147
- 11) Ambulanzkarten Nr. 1967/53225, 1967/5417, 1967/9217,
1967/9323, 1967/9993, 1967/10873, 1967/12583, 1968/4908,
1968/6437, 1969/8712, 1969/6105, 1969/1280, 1970/030 747,
1970/130 936, 1970/040 638, 1970/050 240, 1970/100 138,
1970/150 144, 1970/060 244, 1970/180 850, 1970/160 449,
1970/240 646, 1970/190 531, 1970/190 943, 1970/170 144,

- 1970/210 445, 1970/200 946, 1970/260 446, 1970/260 939,
1970/230 651, 1970/300 350, 1970/130 249, 1970/090 843
- 12) Ambulanzkarte Nr. 1967/9993
- 13) Ambulanzkarte Nr. 1969/5167
- 14) Ambulanzkarte Nr. 1970/040 331
- 15) Ambulanzkarten Nr. 1967/10 123, 1969/9881, 1969/3949,
1970/220 643, 1970/291 143
- 16) Ambulanzkarten Nr. 1967/7823, 1968/280 634, 1968/161 038,
1969/6857
- 17) Ambulanzkarten Nr. 1967/9993, 1968/7619, 1969/9218, 1969/1286
- 18) Ambulanzkarten Nr. 1968/6516, 1968/7586, 1968/4504, 1970/030 743
1970/040 537, 1970/240 951, 1970/230 336, 1970/051 138
- 19) Ambulanzkarte Nr. 1969/8692
- 20) Ambulanzkarte Nr. 1968/3360
- 21) Ambulanzkarte Nr. 1969/1574
- 22) Ambulanzkarte Nr. 1970/080 549
- 23) Ambulanzkarten Nr. 1970/131 048, 1970/211251
- 24) Ambulanzkarten Nr. 1968/201 238, 1968/5995
- 25) Ambulanzkarten Nr. 1968/280 225, 1968/1934, 1968/241 138,
1968/9146
- 26) Ambulanzkarten Nr. 1968/3731, 1968/3751
- 27) Apostolatis, M.: Acta endocrin (Kbb) Suppl. 100, 48 (1965)
- 28) Aron-Brunehère, R. Aesthet. Med. 13, 192 (1964)
- 29) Ask-Upmark, E.: Acta med. scand. 185, 479 (1969)
- 30) Atkinson, E.A.: Lancet I, 914 (1970)
- 31) Baden, H.P.: Arch. Derm. 98: 634-635, 1968
- 32) Bailar, J.C.: Lancet II, 560 (1967)
- 33) Bergeron, R.T.: Radiology 92, 231 (1969)
- 34) Berjiau, R.A.: J. Amer. Osteopath. Ass. 69, 84 (1969)
- 35) Besch, P.K. u.a.: Metabolism 14, 387 u. 432 (1965)

- 36) Bickenbach, W.E.: Zbl. Gynäk. 68, 153 (1944)
- 37) Böhnel, H., A. Stacher: Med.Klin. 60, 1951 (1965)
- 38) Bole, G.G.: Lancet I: 323-326, 1969
- 39) Borth, R.: Vitam. and Horm. 25, 123 (1967)
- 40) Bosse, K.: I-VII Mitt. Hautarzt 17, 541 (1966) 18: 35, 61,
118, 180, 218, 274 (1967)
- 41) Bradford, D.E.: Lancet I, 679 (1967)
- 42) Braun-Falco, O., E. Klining: "Dermathol. u. Venerol.",
Verlag Lehmann, München 1969, 579-580
- 43) Braun-Falco, O.: Arch.Derm. 1967
- 44) Braun-Falco, O.: Arch. Klin. exp. Derm. 227: 418-452 (1966)
- 45) Braun-Falco, O., E. Klining: "Derm. u. Venerol."Verlag Lehmann,
München, 1969, 461
- 46) Braun-Falco, O., E. Klining: "Derm. u. Venerol."Verlag Lehmann,
München, 1969, 517
- 47) Braun-Falco, O., E. Klining: "Derm. u. Venerol." Verlag Lehmann,
Seite 516
- 48) Braun-Falco, O., E. Klining: "Derm. u. Venerol." Seite 417
- 49) Braun-Falco, O., E. Klining " Seite 416
- 50) Braun-Falco, O., E. Klining " Seite 609
- 51) Braun-Falco, O., E. Klining " Seite 623
- 52) Braun-Falco, O., E. Klining " Seite 625
- 53) Brehm, H.: Inter. J. Fertil. 9, 45 (1964)
- 54) Brennau, M., F.: New Engl. J. Med. 279, 1213 (1968)
- 55) Breuer, H.: Int. J. Fertil. 9, 181 (1964)
- 56) Brindle, M.J.: Canad. Med. Ass. J. 100, 681 (1969)
- 57) Brown, J.B.: Proc. roy. Soc.Med. 53, 433 (1960)
- 58) Brown, J.B.: Proc. roy. Sec.Med. 53, 431 (1960)
- 59) Brown, J.B.; J. Endocrin. 25, 331 (1962)
- 60) Buchholz, R.: Int.J. Fertil. 9, 231 (1964)

- 61) Burger, H.G.: J. Clin.Endocrin. 28, 1508 (1968)
- 62) Burger, H.: I. Mittlg. Z. Geburtsh. u. Gynäk. 170, 1 (1969)
- 63) Bush u. Malesh, 1959, zitiert b. F. Husmann "Hormonale Kontrazeption Goldmann-Verlag Mü. 1968
- 64) Carruthers, R.: Brit.Med. J. 29, 307 (1967)
- 65) Carruthers, R.: Med.J. Austral. 17 (1966)
- 66) Carruthers, R.: Lancet I, 981 (1964)
- 67) Carruthers, R.: Brit.Med. J. 2, 5596 (1968)
- 68) Casey, J.H. u.a.: J. clin. Endocrin. 26: 12, 1370-74 (1966)
- 69) Chakrabarti, R.: Lancet I, 591 (1970)
- 70) Chamberlain, D.W.: Canad.Med. Ass. J. 101, 97 (1969)
- 71) Chang, M.C.: Schering Symp. III, März 1969
- 72) Chang, M.C.: Endocrinology 81, 1251 (1967)
- 73) Clower, B.R.: Amer.J. Obstet. Gynec. 102, 928 (1968)
- 74) Cohen, M.R.: Fertil. and Steril. 16, 141 (1965)
- 75) Cook, H.H.: Amer.J. Obstet. Gynec. 82: 437-445 (1961)
- 76) Conuia, F.: J. Amer.Med. Ass. 201, Nr. 8, 635 (1967)
- 77) Dalgaard, J-B.: Nord.Med. 81, 273 (1969)
- 78) Danforth, D.N.: Amer. J. Obstet.Gynec. 88, 952 (1964)
- 79) Daniels, F.: Med.Clin.N. Amer. 49, 565-580 (1965)
- 80) Debreczenti, M.: Zschr. Haut- und Geschl.Krkmh. 41, 387 (1966)
- 81) Diczfalizy, E. u.a.: J. Int. Fed. Gynec. Obstet. 1, 145 (1963)
- 82) Döring, G.K.: Dtsch.Med. Wschr. 94, 867 (1969)
- 83) Döring, G.K.: Dsch.Ärzteblatt 18, 1361 (1970)
- 84) Döring, G.K.: Dtsch. Ärzteblatt 18: 1360-1362 (1970)
- 85) Drill, V.A.: "Oral Contraceptives". The Blakiston Division, Mc. Graw-Hill Book Company Inc., New York, 1966
- 86) Dubois, E.: Lancet Sept. 1968, 679
- 87) Ecker, J.A.: Amer. J. Gastroent. 45, 429 (1966)

- 88) Edwards, L.A.: Canad. Med. Ass. J. 100, 78 (1969)
- 89) Edwards, R.G. u.a.: Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 192 (1966)
- 90) Egeberg, O.: Brit.Med. J. I, 220 (1963)
- 91) Ektishammuddiu, M.: Brit.Med. J. I, 921 (1965)
- 92) Elgee, N.J.: Ann.Int. Med. 72, 409 (1970)
- 93) Erickson, L.R.: J. Amer.Med. Ass. 201: 980-981 (1968)
- 94) Esoda, E.G.J.: Arch.Derm. 87, 486 (1963)
- 95) Farney, mündl. Mitteilung an Jelinek, Arch.Derm. 101, 2 (1970)
- 96) Fegau, G.: Brit.Med.J. I, 508 (1969)
- 97) Filippa, G.: Münch.Med.Wschr. 109, 691 (1967)
- 98) Finnenid, C.W.: Hautarzt 15, 677 (1964)
- 99) Fischer, M.: Aesteth.Med. 16, 3 (1967)
- 100) Flowers, Ch.E.: J.Amer. Med. Ass. 188, 1115 (1964)
- 101) Fortschr.Geburtsh. Gynäk. 21, 198 (1965)
- 102) Fox, W.W.: Lancet I, 837 (1964)
- 103) France, zitiert bei F. Husmann "Hormonale Kontrazeption"
Goldmann-Verlag Mü 1967
- 104) Frederiksen, H.: Brit.Med.J. I, 770 (1968)
- 105) Friedrich, E.R.: Obstet. and Gynec. 30, 201 (1967)
- 106) Gennes, J.G.: Bull.Acad.nat.Med.(Paris) 151, 450 (1967)
- 107) Gennes, J.L.: Bull.Soc.Med.Hop.Paris. 118, 899 (1967)
- 108) Girotti, M.: Therap.Umschau Band 27, Heft 10 (1970)
- 109) Götz, H.: M. Reichenberger: Mü.Med.Wschr. 110, 1913 (1968)
- 110) Goldzieher, J.W.: J. Amerd.Med.Ass. 180, 359 (1962)
- 111) Goodrich, S.M. Amer.J. Obstet.Gynec. 90, 740 (1964)
- 112) Goodrich, S.M. Amer.J. Obstet.Gynec. 96, 407 (1966)
- 113) Gordon, B.: Brit.Med. J. 1, 51-52 (1967)
- 114) Gottron, H.A.: Schönfeld, W.: Dermatol. u. Venerologie
Thieme-Verlag Stuttgart 1960

- 115) Grant, E.C. Brit.Med.J. 4, 73 (1969)
- 116) Grantpeterkin, G.A.: Brit.Med. J. II, 1124 (1965)
- 117) Greenblatt, R.B.: Fertil. and Steril. 18, 207 (1967)
- 118) Gregersen, M.: Nord.Med. 81, 946 (1969)
- 119) Haberlandt, L.: Münchn.-Med.Wschr. 68, 1577 (1921)
- 120) Haller, J. "Ov.Hemmung d. Hormone" Thieme Stuttgart 1968
- 121) Halter, mündl. Mitteilung an M. Hornemann, Aesthet.Med. 16, 65-69 (1967)
- 122) Hammerstein, J. Med.Klin. 65, 1279-1287 (1970)
- 123) Hammerstein, J. Dtsch.-Med.Wschr. 16, 829-834 (1969)
- 124) Hausen, G.T.: Nord-Med. 80, 1521 (1968)
- 125) Hardecker, J.: IPPF: Medical Bulletin 3, 1 (1968)
- 126) Hecht, H.: Dermatologica Basel 121, 297 (1960)
- 127) Hecht-Lucan, G.: Int.J. Fertil. 9, 205 (1964)
- 128) Hegglin, R.: "Diff.Diagnose Innerer Krankheiten"
Thieme Stuttgart 1969, 69
- 129) Heinen, G.: Sonderdruck Univ.Frauenklinik Homburg/Saar
- 130) Hetherington, R.J. Brit.Med.J. 3, 681 (1967)
- 131) Heymann, A.: Neurology (Minneapolis) 19, 519 (1969)
- 132) Hilden, M.: Acta obstet. Gynec. scand. 46, 562 (1967)
- 133) Hill, H.: Brit.Med.J. 2, 5596 (1968)
- 134) Hodeges, R.M.: Int.J.Fertil. 13, 349 (1968)
- 135) Hoischen, W.: Dtsch.Med.Wschr. 91, 398 (1966)
- 136) Holcomb, F.D. Obstet. Gynec. 25, 156-157 (1965)
- 137) Hornemann, M.: Aesthet.Med. 16, 65-69 (1967)
- 138) Husby, G.: T.norske Laegerforen 88, 2196 (1968)
- 139) Husmann, F.: "Hormonale Kontrazeption" Goldmann Verlag
Mü. 1967
- 140) Husmann, F.: Therapiewoche 18, 83 (1968)

- 141) Husmann, F.: Vortrag 13. Symp. Dtsch.Ges. Endokr.
Würzburg 1967
- 142) Hutcherson, W.P.: Fertil. u. Steril 17, 59 (1966)
- 143) Inman, W.H. u. M.P. Vessey: Brit.Med.J. II, 193 (1968)
- 144) Irely, N.S.: Arch.Path. 89, 1 (1970)
- 145) Jadassohn, W.: Arch.Derm. 78, 427 (1958)
- 146) Jelinek, J.E.: Dtsch. Ärzteblatt 18, 1359 (1970)
- 147) Jelinek, J.E.: Arch.Derm. 101/2: 181-186 (1970)
- 148) Jennet, W.B.: Brit.Med.J. III, 173 (1969)
- 149) Johannisson, E.: Fertil.and. Steril. 16, 292 (1965)
- 150) Jordan, W.M.: Lancet II, 1146 (1961)
- 151) Junkmann, K.: Dtsch.med.Wschr. 88, 629 (1963)
- 152) Kaiser, R.: Geburtsh.u. Frauenheilk. 23, 593 (1963)
- 153) v.Kaulla, E.: Lancet: I, 36 (1970)
- 154) Kaye, B.M.: Amer.J. Obstet. Gynec. 82, 1221 - 1223 (1961)
- 155) Keown, D.: Brit.J. Surg. 56, 486 (1969)
- 156) Kilpatrick, C.M.: New Engl. J. Med. 278, 438 (1968)
- 157) Kirchhoff; zitiert bei Hornemann: Aesthet.Med. 16 (1967)
- 158) Kloss, W.: Med.Klin. 60, 1029 (1965)
- 159) Köker, H.: Z.ärztl. Fortb. 54 (1965)
- 160) Köker, H. U. H. Habermann: z.ärztl.Fortb. 8, 623 (1965)
- 161) Kopera, H.: Int.J. Fertil. 9, 69 - 74 (1964)
- 162) Kronthal, H.J.: Arch.Derm. 91, 243 (1965)
- 163) Krüskemper, H.L.: "Anabole Steroide", Thieme Stuttgart 1963
- 164) Kümmel, J.: Med. Welt 17 (N.F.), 138 - 140 (1966)
- 165) Kutas, M.: Orv. Hetil. 110, 2267 (1969)
- 166) Laszlo, J.: Amer.J. Obstet. Gynec. 85, 141 (1963)
- 167) Laumas, K.R.: Amer.J. Obstet. Gynec. 98, 411 (1967)
- 168) Lauritsen, J.G.: Ugeskr.Laeg. 130, 1348 (1968)

- 169) Layne, D.S.: Biochem.Pharmacol. 12, 905 (1968)
- 170) Levine, J.: Am.int.Med. 70, 807 (1969)
- 171) Lewis, P.D.: Brit.Med.J. 4, 404 (1969)
- 172) Liddle, Helv.med.Acta 27, 504 (1960)
- 173) Lin, T.J.: Obstet. Gynec. 21, 113 - 116 (1963)
- 174) Lindeboom, G.A.: Ned.T. Geneesk 111, 161 (1967)
- 175) Loraine, J.: Int.J. Fertil. 9, 155 (1964)
- 176) Lowry, J.B.: J.Irish Med.Ass. 62, 260 (1969)
- 177) Lubowe, J.J.: J.Am.Med.Ass.Oct. 26 (1963)
- 178) Ludwig, E.: J.Soc.Cosmetic Chemist 20, 294 - 298 (1969)
- 179) Ludwig, E.: Arch.clin.exp.Derm. 227, 468 (1966)
- 180) Ludwig, E.: Diskussion zu Tronnier, Ther.Woche 19 (1969)
- 181) Ludwig, H.: Der Gynäkologe II 4, 195 - 215 (1970)
- 182) Ludwig, H.: Beitr.Fertil.Steril. Zt. Geburtsh. 162, 116 (1964)
- 183) Lumenfeld, B.: Int.J.Fertil. 9, 167 (1964)
- 184) Lynch, F.W.: Arch.Derm. 93, 446 - 447 (1966)
- 185) Maggiolo, J.: Med.Klin. 59, 1318 - 1321 (1964)
- 186) Mandel, M.M.: J.Amer.Med.Ass. 208, 145 (1969)
- 187) Maqueo, M.: Amer.J.Obstet.Gynec. 85, 427 (1963)
- 188) Maqueo, M.: Amer.J.Obstet.Gynec. 96, 994 (1966)
- 189) Martin, M.M.: J.clin. Endocr. 21, 923 (1961)
- 190) Massenbach, W.: Dtsch.med.Wschr. 67, 513 (1941)
- 191) Matsner, E.M.: J.Amer.med. Ass. 197, 943 (1966)
- 192) Matsumoto, S.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 20, 250 (1960)
- 193) Matz, H.H.: New Engl.J.Med. 276, 351 - 352 (1967)
- 194) May, C.: Med.Klin. 59, 1139 (1964)
- 195) Mears, E.: "Handbook on oral contraception" J.P.P.F.
Churchill London(1965)
- 196) Mears, E.: Lancet I, 981 (1964)
- 197) Merklen, F.P.: Dtsch. Ärzteblatt 63, 2549 (1966)

- 198) Meyler, zitiert bei K. Winkler "Hormonbehandlung i.d. Dermatologie" des Gruyter Berlin 1969
- 199) Miller, S.P.: Metabolism 14, 398 (1965)
- 200) Misinger, J.: Gynäk. Rundschau 4, 198 (1967)
- 201) Mitchell, D.M.: Brit.Med. J. 2, 1324 (1966)
- 202) Moghissi, K.S.: Fertil. and Steril 17, 663 (1966)
- 203) Morgan, J.K.: Brit. J. Derm. 80, 456 - 458 (1968)
- 204) Morris-Mc Lean, J.: III Estrogens.Amer.J.Obstet Gynec.96, 804 (1966)
- 205) Moynahan, E.J.: Brit.Med. J. II, 1180 (1965)
- 206) Mueller, P.H.: Schweiz.med.Wschr. 95, 1367 (1965)
- 207) Naysmith, J.H.: Brit.Med.J. 1, 250 (1965)
- 208) Neistadt, A.: J.Amer.Med.Ass. 198, 784 (1966)
- 209) Nevin, N.C.: Brit.Med.J. 1, 1586 (1965)
- 210) Nevinny-Stickel, J.: El medico 16, 74 (1966)
- 211) Nevinny-Steckel, J.: Vortrag 3. Bayer.-Österr.-Schweiz.-Gyn.-Tagung Luzern 1963
- 212) Nikolowski, W.: Dtsch.Ärzteblatt 7, 347 - 353 (1972)
- 213) Nour-Eldin, F.: Brit.Med.J. 4, 51 (1969)
- 214) Ober, W.B.: J.clin.Pathol. 19, 138 (1966)
- 215) Odeblad, E.: Acta obstet.gynec.scand. 47 Suppl. 1, 57 (1968)
- 216) Oliver, M.F.: Lancet II, 510 (1967)
- 217) Orr, H.: Excerpta med.Found. Int.Congr.Ser. 157, 140 (1968)
- 218) Osborn, G.R.: Brit.Med.J. I, 1128 (1965)
- 219) Overbeck, G.: Int.J. Fertil. 9, 177 (1964)
- 220) Owren, P.A.: Brit.Med.J. I, 1283 (1963)
- 221) Palitz, L.L.: Arch.Derm. 86, 237 (1962)
- 222) Parke-Davis: Präparate-Inf. für Ärzte
- 223) Pathak, M.A.: J. Invest.Derm. 39, 435 (1962)
- 224) Perrault, M.: Revue du Pract. 7, 3069 (1957)

- 225) Pienky, W.J.: Inaug.Diss. Frankfurt 1968
- 226) Pimstone, B.L.: S.Afr.J.Obstet.Gynec. 4, 62 - 63 (1966)
- 227) Pincus, G.: Science 130, 81 (1959)
- 228) Pincus, G.: Ann.N.Y. Acad.Sci. 71, 677 (1958)
- 229) Pincus, G.: Amer.J. Obstet.Gynec. 75, 1333 (1958)
- 230) Pindyck, J.: Lancet I, 51 (1970)
- 231) Plotz, E.J.: Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 193 u. 362 (1970)
- 232) Pochi, P.E.: Arch.Derm. 95, 47 (1967)
- 233) Pochi, P.E.: J.Invest.Derm. 39, 475 (1962)
- 234) Quamina, D.G.E.: Brit.Med.J. Juni 1967, S. 638
- 235) Ranneberg, K.M.: Med.Welt 21, 40 (1970)
- 236) Rawusley, H.M.: Lancet I, 567 (1968)
- 237) Resmik, S.: J.Amer.Med.Ass. 199
- 238) Rice-Wray, E.: Amer.J.Obstet.Gynec. 75, 1333 (1958)
- 239) Rice-Wray, E.: Amer.J.Obstet.Gynec. 87, 429 (1963)
- 240) Rice-Wray, E.: Med.Klin. 61, 959 (1966)
- 241) Rice-Wray, E.: J.Amer.Med.Ass. 180, 355 - 358 (1962)
- 242) Rice-Wray, E.: Sem.Med.Mex. 50 Nr. 647 (1966)
- 243) Riml, O.: Arch.Klin.Med. 152, 530 (1955)
- 244) Robinson, R.W.: Amer.J.Obstet.Gynec. 99, 163 (1967)
- 245) Rock, J.: Science 124, 891 (1956)
- 246) Rona, G.: Amer.J.Obstet.Gynec. 87, 434 (1963)
- 247) Rothman, St.: Hautarzt 9, 186 (1958)
- 248) Rovinsky, J.J.: Amer.J.Obstet. Gynec. 95, 781 (1966)
- 249) Rudel, H.W.: Fertil. and Steril 16, 151 (1965)
- 250) Rutherford, R.N.: Obstet.and.Gynec. (N.Y.) 24, 888 (1964)
- 251) Salmon, M., J.Z. Wenkelmann, A.J. Gay: J.Amer.Med.Ass. 206,
85 (1968)
- 252) Samuels, A.J.: Int.J. Fertil. 8, 665 (1963)

- 253) Sartwell, P.E., A.T. Masi, F.G. Arthes u.a.: Amer.J.Epidem.
90, 365 (1969)
- 254) Satterthwaite, A.P.: Appl. Ther. 6: 410 (1964)
- 255) Schatz, I.J., R.F. Smith: J. Amer.Med.Ass. 188, 493 (1964)
- 256) Schirren, C.L. Immel: Münch.Med.Wschr. 35 (1969)
- 257) Schirren, C. zitiert bei J. Kümmel: Med.Welt 17, 138 - 140
(1966)
- 258) Schleicher, E.M.: Lancet 1, 821 - 822 (1968)
- 259) Schmidt, H.H. Zachanae: Ugesk.Laeg 127:316 - 318 (1965)
- 260) Schmidt - Mathiesen, H., H. Poliwoda: Arch.Gynäk. 200, 231
(1965)
- 261) Schneider, W.: Dtsch.Med.Wschr. 91, 2017 (1966)
- 262) Schreus, H.: Aesthet.Med. in Einzeldarstellungen Band I,
Hüthig Verlag 1955
- 263) Schreus, H.: Münch.Med.Wschr. 98, 728 (1956)
- 264) Schreus, H.: Hautarzt 18, 70 (1967)
- 265) Schuppener, H.J.: Dtsch.Med.J. 17, 23 (1966)
- 266) Sheets, R.F.: J.Iowa St.med.Soc. 57, 824 (1967)
- 267) Shelley, W.B., R.W. Preusel, S.S.Spoont: J.Amer.Med.Ass.190
35 (1964)
- 268) Short, 1960 zitiert bei F. Husmann: "Mormonale Kontrazep-
tion", Goldmann Verlag München 1968
- 269) Silva-Pozo, J.: Rev.clin.esp. 114, 71 (1969)
- 270) Simmer, H.: Dtsch.med.Wschr. 83: 349 (1958)
- 271) Snell, R.S.: J.Invest.Derm. 43: 181 - 186 (1964)
- 272) Söltz-Szöts, J.: Diskussion zu H. Troumlier: Therapiewoche 19,
22 (1969)
- 273) Sohrero, A.J.: J. Amer.Med.Ass. Oct. 26 (1963)
- 274) Sotaniemi, E.: Brit.Med.J. April 1968, 120
- 275) Staemmler, H.J.: Arch.Gynäk. 194, 183 (1960)
- 276) Staemmler, H.J.: 6. Sympos.dtsch.Ges.Endokrin. Kiel 1959

- 277) Stamm, H.: Fortschr.Geburtsh.Gynäkol. 17, 113 (1964)
- 278) Stanip, J.: I. Acta endocrin. (Kbh) 51, 469 (1966)
- 279) Starup, J., E. Ostergaard: II. Acta endocrin. (Kbh) 52, 292
(1966)
- 280) Stegner, H.E.: Arch.Gyn. 207, 136 (1969)
- 281) Strauss, J.S., A.M.Kligman: J.clin.Endocrin.Metabol. 21
215 (1961)
- 282) Strauß, J.S.: Recent Progress c. Hormones Res. 19, 385 (1963)
- 283) Strauß, J.S.: Newer Views of Skin Diseases. J & A. Churchill
Ltd. 1966
- 284) Strauß, J.S., P.E. Pochi: Arch.Derm. 87, 366 (1963)
- 285) Strauß, J.S., A.M. Kligman: J. Invest.Derm. 33, 347 (1959)
- 286) Strauß, J.S., Pochi, P.E.: Vol. I, Pergamon Press,
Oxford (1963)
- 287) Strauß, J.S., P.E. Pochi: J. Invest.Derm. 36, 293 (1961)
- 288) Strauß, J.S., P.E. Pochi: J. Amer.Med.Ass. 190, 79 (1964)
- 289) Stüttgen, G.: "Die normale u. pathol. Physiologie der
Haut". Fischer-Verlag, Stuttgart 1965
- 290) Suchowsky, G.K., G. Baldrath: Beitrag zu Fertil. u. Steril,
Enke, Stuttgart 1964, Seite 92
- 291) Szabo, G.: Brit.Med.J. 1: 1016 - 1017 (1954)
- 292) Thiers, H., Villedieu, P., Moulin, G.: Giorn.Ital.Derm.
107, 1335 (1966)
- 293) Tronnier, H., G. Hoppe-Seyler: Therapiewoche 19, 22: 1026
(1969)
- 294) Tronnier, H.: Vortrag 28. Tagung Dtsch.Derm.Ges. Tübingen
(1968)
- 295) Tyler, E.T.: Meeting IPPF, Santiago 1967
- 296) Upjohn: Prospekt über Depo-Clinovir 150 mg, med. Information
der Firma Upjohn
- 297) Vallings, R.: Brit.med.J. 1965 II, 1005

- 298) Van Scott, E.J., R.P. Reinertson, R. Steinmüller:
J.invest.Derm. 29, 197 - 204 (1957)
- 299) Vasicka, A., F.J. Richter: Surg.Forum 10 (1960), 457
- 300) Vessey, M.P., R. Doll: Brit.Med.J. 1968, II, 199
- 301) Vessey, M.P.: Amer.Heart J. 77, 153 (1969)
- 302) Villasanta, U.: Amer.J.Obstet.Gynec. 93, 142 (1965)
- 303) Wansker, B.A.: South.Med.J. 57, 917 (1964)
- 304) Welin, G.: Lancet 1968 II, 1348
- 305) Wieland u. Mitarb. zitiert bei F. Husmann "Hormonale
Kontrazeption", W. Goldmann-Verlag, München 1968
- 306) Wile, zitiert bei K. Holzegel: Hautarzt 15, 468 (1964)
- 307) Winkler, K.: Z.ärztl. Fortbild. 53, 749 (1964)
- 308) Winkler, K.: Aethet.Med. 16, 11:315 - 324 (1967)
- 309) Wolf, P.: Lancet 1970 I, 144
- 310) Wolf, S.M.: Bull. Los Angeles neurol. Soc. 32, 141 (1967)
- 311) Zaun, H.: Aethet.Med. 16:219 - 221 (1967)
- 312) Zaun, H.: Zeitschr. f. Allgemeinmedizin 12/1969
- 313) Zaun, H.: Arch. f. Dermatologie Bergmann-Verlag München
Ms: 675 S. 1-16 (1969)
- 314) Zundel, W.S. Clin.Res. 14, 180 (1966)
- 315) Zus. Brit.Med. Research(1967)
- 316) Zusdale u. Halberstadt: zit. bei H. Ludwig, Brit.Zt. Geburts-
hilfe, 162, 116 (1964)

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 9. 1. 1940 in Bremen als Tochter des Facharztes für Dermatologie Dr. med. Otto Poweleit und seiner Ehefrau, der Ärztin Dr. med. Ursula Poweleit geb. Heye. Infolge der Kriegseignisse zogen meine Eltern nach Quakenbrück/Niedersachsen, wo ich nach Besuch der Evangelischen Volksschule und des Artland-Gymnasiums im März 1959 das Abitur ablegte. Das anschließende Medizinstudium in München mußte ich wegen einer Augenverletzung mehrfach unterbrechen, so daß ich erst im August 1968 das Staatsexamen bestand.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich in der Gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Landsberg/Lech, der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Augsburg-Haunstetten und der I. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing ab und erhielt am 21. 8. 1970 die Approbation. Danach war ich als Assistenzärztin in der Onkologischen und in der Nuklearmedizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing tätig sowie mit dem Schreiben meiner Dissertation beschäftigt.

Am 28. 1. 1971 heiratete ich den Arzt Dr. med. Adálf Czermak. Derzeit befinde ich mich in der Ausbildung zum Facharzt für Röntgenologie in der Röntgenabteilung der Chirurgischen Universitätsklinik München.

